



Opinia nr 38/2018

z dnia 5 września 2018 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku MabThera (rituximab) we wskazaniu: autoimmunologiczne zapalenie mózgu z przeciwciałami anty-NMDAR (ICD-10: G04.8) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) **pozytywnie opiniuje** zasadność finansowania ze środków publicznych leku MabThera (rituximab) we wskazaniu: autoimmunologiczne zapalenie mózgu z przeciwciałami anty-NMDAR (ICD-10: G04.8) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego MabThera (rituximab) we wskazaniu: autoimmunologiczne zapalenie mózgu z przeciwciałami anty-NMDAR.

W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii odnaleziono 4 przeglądy, które wskazują na możliwe korzyści z zastosowania rytuksymabu we wnioskowanym wskazaniu.

Jednocześnie biorąc pod uwagę dodatkowe publikacje odnoszące się do możliwych opcji terapeutycznych należy wskazać, że brak jest jednoznacznych argumentów wskazujących cyklofosfamid jako terapię alternatywną. Substancja ta jest głównie wskazywana jako uzupełnienie terapii rytuksymabem, nie zaś do zastosowania w monoterapii.

Niemniej jednak należy mieć na uwadze ograniczenia przedstawionych analiz. Ocena skuteczności opierała się o przeglądy ograniczonej jakości (zawierały opisy przypadków), w których nie oceniano profilu bezpieczeństwa terapii. Ponadto nie odnaleziono wytycznych klinicznych towarzystw naukowych dla ocenianego wskazania. Zalecenia co do terapii zaczerpnięto ze źródeł o niższej wiarygodności.

Przedmiot zlecenia



Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku MabThera (rituximab) fiołka á 500 mg we wskazaniu: autoimmunologiczne zapalenie mózgu z przeciwciałami anti-NMDAR (ICD-10: G04.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, 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 2018 r. poz. 1510 z późn. zm).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Autoimmunologiczne zapalenie mózgu z obecnością przeciwciał przeciwko receptorom NMDA (anti-NMDAR encephalitis) zostało zidentyfikowane w 2007 roku. Należy do rzadkich przyczyn zapaleń mózgu (około 4%) o typie limbicznego zapalenia mózgu i typowo jest diagnozowane u młodych kobiet z potworniakami paraneoplastycznymi.

Zapalenie mózgu z przeciwciałami anti-NMDAR może mieć przebieg związany z toczącym się procesem nowotworowym, jednakże niezwiązane jest z bezpośrednim naciekaniem przez komórki nowotworowe, ani uciskaniem przez guz. Do zespołów paranowotworowych obejmujących stany zapalne mózgu zalicza się zapalenie pnia mózgu. Choroba w formie niezwiązanej z procesem nowotworowym zazwyczaj występuje u pacjentów pediatrycznych. Charakteryzuje się występowaniem ciężkich objawów neurologiczno- psychiatrycznych.

Szacuje się, że w 10% zespołów paraneoplastycznych obejmujących zapalenie mózgu i rdzenia związane jest z procesem nowotworowym.

Zaburzenia czynności receptorów NMDA mają charakter funkcjonalny i są w większości odwracalne, wobec czego właściwa diagnoza oraz szybko wdrożone leczenie w postaci usunięcia guza i zastosowania immunoterapii mogą przynieść korzystne efekty terapeutyczne. W około 75% przypadków autoimmunologicznego zapalenia mózgu z obecnością przeciwciał przeciwko receptorom NMDA chorzy w pełni wrócili do zdrowia lub obserwowano jedynie niewielkie następstwa choroby, podczas gdy u pozostałych pacjentów zapalenie doprowadziło do poważnych deficytów, a 7% zachorowań zakończyło się śmiercią

Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione dowody naukowe wskazują na możliwość zastosowania we wnioskowanym wskazaniu w drugiej linii leczenia: rytuksymabu, cyklofosfamidu oraz terapii skojarzonej rytuksymabem i cyklofosfamidem.

Jako komparator uznać można cyklofosfamid. Należy jednak podkreślić, że autorzy odnalezionych prac wskazują na możliwość stosowania cyklofosfamidu w skojarzeniu z rytuksymabem. W publikacji Dutra 2017 zalecono, aby cyklofosfamid podawać wyłącznie pacjentom powyżej 16 r.ż., w ankiecie przeprowadzonej wśród ekspertów z całego świata, jedynie 2% respondentów wskazało na stosowanie cyklofosfamidu w monoterapii w II linii leczenia.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy MabThera w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych zawiera rekombinowaną ludzką hialuronidazę (rHuPH20), enzym stosowany do zwiększenia dyspersji i absorpcji jednocześnie podawanych podskórnie substancji. Rytuksymab wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) MabThera jest wskazany w leczeniu:

- chłoniaków nieziarniczych (NHL);
- przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL);

- reumatoidalnego zapalenia stawów;
- ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń i mikroskopowego zapalenia naczyń.

Wnioskowane wskazanie –autoimmunologiczne zapalenie mózgu z przeciwciałami anti-NMDAR (ICD-10: G04.8) nie znajduje odzwierciedlenia we wskazaniach zarejestrowanych dla ocenianego leku, tym samym jego zastosowanie będzie odbywać się poza wskazaniami rejestracyjnymi (off-label).

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

Do analizy klinicznej włączono 4 przeglądy systematyczne, których celem była ocena możliwości terapeutycznych u pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem mózgu:

Izanne 2017– pacjenci z autoimmunologicznym zapaleniem mózgu z przeciwciałami anti-NMDAR stanowili część badanych, przegląd niesystematyczny opisów przypadków

Dutra 2017, - pacjenci z autoimmunologicznym zapaleniem mózgu z przeciwciałami anti-NMDAR stanowili część badanych, przegląd niesystematyczny opisów przypadków.

Remy 2017, Yoshimura 2017) - przeglądy systematyczne opisów przypadków

Skuteczność

Izanne 2017

Do przeglądu włączono pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem mózgu z przeciwciałami anti-NMDAR.

W wyniku zastosowanej terapii u pacjentów stan zdrowia poprawił się w ciągu 4 tygodni (53% pacjentów) i po 24 miesiącach (80% pacjentów).

Leczenie pierwszego rzutu polegało na usunięciu guza (jeśli występuje), podawaniu steroidów, dożylnym podawaniu immunoglobulin oraz przeprowadzeniu zabiegu plazmaferezy. Do 40% pacjentów nie reagowało na pierwszą linię leczenia.

Leczenie drugiego rzutu polegało na podaniu rytuksymabu lub cyklofosfamidu (monoterapia lub w połączeniu).

U około 80% pacjentów, którzy nie poddali się leczeniu pierwszego rzutu, osiągnięto dobre wyniki po 24 miesiącach stosowania terapii drugiego rzutu.

Pomimo poprawy ostrego epizodu choroby, u pacjentów mogą wystąpić uporczywe deficyty pamięci i funkcji wykonawczych oraz zaburzenie zachowania. Nawroty choroby mogą wystąpić u 12-20% pacjentów, natomiast śmiertelność jest na poziomie 7%.

Dutra 2017

U pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem mózgu stosowano różne metody leczenia, w tym kortykosteroidy, immunoglobulina podawana dożylnie, wymiana osocza, rytuksymab i cyklofosfamid. Dane dotyczące leczenia, odpowiedzi na leczenie i prognozy są w większości dostępne dla pacjentów z zapaleniem mózgu z przeciwciałami anti-NMDAR.

Dowody sugerują, że wczesna immunoterapia poprawia wyniki leczenia, dlatego nie należy opóźniać leczenia. Pacjenci powinni otrzymać 1g dożylnie metylprednizolonu przez 3-5 dni i 0,4g/kg/dzień dożylnie immunoglobuliny przez 5 dni lub metylprednizolon i plazmaferezę. Jeśli wykryty guz jest powiązany z chorobą, postępowanie onkologiczne (chemioterapia lub resekcja guza) jest ważna dla uzyskania poprawy.

Pacjenci, u których po 10-14 dniach nie widać poprawy, powinni otrzymywać terapię drugiego rzutu, takie jak rytuksymab lub cyklofosfamid (w monoterapii lub terapii skojarzonej).

Zastosowanie wczesnego leczenia było związane z lepszym rokowaniem i z brakiem wymogu przyjęcia na oddział intensywnej terapii. Odpowiedź na leczenie i częstość nawrotów różnią się w zależności od stadium choroby. U połowy pacjentów z zapaleniem mózgu z przeciwciałami anti-NMDAR zastosowanie początkowej immunoterapii nie przyniosło wyczekiwanego efektu i wymagane było leczenie drugiego rzutu (z nawrotami występującymi w 12% przypadków).

Remy 2017

W przypadku leczenia pierwszego rzutu 335 (89,8%) dzieci otrzymywało kortykosteroidy w dużych dawkach, 296 otrzymało dożylnie immunoglobuliny (IVIG) (79,3%), a 116 (31%) zostało poddane zabiegowi plazmaferezy. Pięciu pacjentów otrzymało terapię elektrowstrząsową (ECT), a 14 dzieci wymagało zastosowania mechanicznej wentylacji. U 187 dzieci (50,1%) uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie, podczas gdy 174 pacjentów (46,7%) miało częściowy nawrót z poważnymi nawrotami po rocznej obserwacji. Dwanaścioro dzieci (3,2%) zmarło w wyniku choroby.

Terapie drugiego rzutu obejmowały zastosowanie rytuksymabu (n=87, 23,3%) i cyklofosfamidu (n=62, 16,6%).

W 15 raportach (19 pacjentów) definiowano czas potrzebny do zastosowania terapii II rzutu, po niepowodzeniu terapii I rzutu. Średnia długość czasu od zastosowanego I do II rzutu terapii wyniosła 11,4 dni (SD ± 15,6). W tej grupie przypadków, tj. 15 raportów (n = 19 pacjentów), czas do całkowitego ustąpienia objawów wynosił 115,6 ± 86 dni (zakres, 21-279 dni, n = 15), u 4 pacjentów nie odnotowano całkowitego ustąpienia objawów.

Yoshimura 2017

Rodzaj zastosowanej immunoterapii u pacjentów z zapaleniem mózgu z przeciwciałami anti-NMDAR, w kolejności malejącej pod względem częstotliwości podawania przedstawiał się następująco (n/N): steroidy 19/21; immunoglobulina dożylnie 9/21; plazmafereza 7/21; azatiopryna 4/21; rytuksymab 4/21; cyklofosfamid 3/21; inne 3/21.

Czternastu pacjentów (64%) w pełni wyzdrowiało, u 7 pacjentów (32%) uzyskano znaczną poprawę, jeden pacjent zmarł w wyniku sepsy. Czas od początkowej immunoterapii do klinicznej poprawy wahał się od 4 dni do 12 miesięcy (N = 14, średnio 15,4 tygodni; mediana 7,5 tygodnia). Spośród 19 pacjentów 16 pacjentów (85%) nie wykazywało typowych objawów zapalenia mózgu z przeciwciałami anti-NMDAR w 4 tygodniu po wystąpieniu objawów, 3 pacjentów wyzdrowiało w ciągu pierwszych 4 tygodni po rozpoczęciu leczenia immunoterapią. Pozostałych 3 pacjentów nie można było ocenić z powodu niewystarczających informacji.

Na 22 przypadki w 4 podawano m.in. rytuksymab. W wyniku zastosowanego leczenia uzyskano znaczną lub bardzo znaczną poprawę stanu zdrowia pacjentów. Czas od początkowej immunoterapii do klinicznej poprawy wyniósł < 6 mies. (n=1) lub 6 mies. (n=1). W dwóch przypadkach brak danych nt. czasu od początkowej immunoterapii do klinicznej poprawy.

Bezpieczeństwo

W odnalezionych badaniach nie analizowano profilu bezpieczeństwa terapii

Zgodnie z ChPL MabThera do działań niepożądanych występujących bardzo często należą:

- zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, +zapalenie oskrzeli
- neutropenia, leukopenia, neutropenia z gorączką, + trombocytopenia
- działania niepożądane związane z wlewem, obrzęk naczyniowo-ruchowy
- nudności
- świąd, wysypka, łysienie

- gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy
- obniżony poziom IgG

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL oraz Agencja ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration – FDA) odnaleziono informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania leków zawierających rytuksymab.

Odnaleziono dwa komunikaty URPL:

- z dn. 8 listopada 2013 r. – dotyczący konieczności wykonywania badań przesiewowych w kierunku zakażenia HBV u wszystkich pacjentów, u których planuje się rozpoczęcie terapii lekiem MabThera (rytuksymab). Ponadto wskazano, że pacjenci z aktywnym zapaleniem wątroby typu B nie powinni być leczeni rytuksymabem, a pacjenci z dodatnimi wynikami badań serologicznych w kierunku zakażenia wirusem HBV (ale bez stwierdzonego aktywnego procesu chorobowego) przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem powinni być skonsultowani przez specjalistę chorób zakaźnych;
- z dn. 5 sierpnia 2011 r. – dotyczący reakcji na wlew dożylny rytuksymabu. Wskazano, że od czasu dopuszczenia rytuksymabu do obrotu, jako leku stosowanego w leczeniu RZS u chorych, którzy otrzymywali rytuksymab zgłaszano reakcje na wlew dożylny, prowadzące do zgonu. Podkreślono, że przed każdym wlewem dożylnym rytuksymabu należy zawsze zastosować premedykację lekiem przeciwbólowym/przeciwgorączkowym (np. paracetamol) oraz lekiem przeciwhistaminowym (np. difenhydraminę). Należy także ściśle monitorować pacjentów ze schorzeniami kardiologicznymi oraz pacjentów, u których wcześniej występowały reakcje niepożądane o charakterze krążeniowo-oddechowym. W przypadku wystąpienia anafilaksji lub innej ciężkiej reakcji nadwrażliwości czy reakcji na wlew dożylny należy natychmiast przerwać podawanie rytuksymabu oraz włączyć odpowiednie leczenie.

Odnaleziony komunikat FDA z 25 września 2013 r. wskazuje nowe zalecenia dotyczące zmniejszenia ryzyka reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B przy stosowaniu leków hamujących układ immunologiczny i przeciwnowotworowych, w tym rytuksymabu. FDA zatwierdziła w tzw. Boxed Warning informację o ryzyku reaktywacji wirusa oraz konieczność zawarcia dodatkowych zaleceń dotyczących badań przesiewowych, monitorowania i postępowania z pacjentami przyjmującymi rytuksymab.

Dodatkowo zgodnie z bazą VigiBase (WHO) najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, infekcje i zakażenia, zaburzenia krwi i układu chłonnego, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej.

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących rytuksymabu na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency – EMA).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Ocena relacji korzyści do ryzyka przeprowadzona dla preparatu MabThera przez EMA we wskazaniach rejestracyjnych nie znajduje zastosowania w niniejszym wskazaniu, ze względu na fakt, iż stanowi ono wskazanie pozarejestracyjne.

Zdaniem większości ekspertów klinicznych korzyści zdrowotne związane z zastosowaniem leku MabThera u chorych z rozpoznaniem zapalenia mózgu z przeciwciałami anty-NMDAR są większe niż ryzyko stosowania.

Ograniczenia analizy

- Nie odnaleziono badań RCT dot. skuteczności i bezpieczeństwa rytuksymabu w wskazaniu zgodnym ze zleceniem MZ.
- W przeglądach systematycznych nie wskazano liczby opisów przypadków włączonych do przeglądu Ponadto wyniki badań podawano łącznie dla obydwu leków, co utrudnia wnioskowanie w zakresie różnic pomiędzy terapiami.

Efektywność technologii alternatywnych

Włączone do analizy przeglądy przedstawiały łączne wyniki dla obydwu leków. Ponadto z odnalezionych dowodów naukowych można wnioskować, że cyklofosfamid jest częściej stosowany w skojarzeniu z rytuksymabem niż w monoterapii, w związku z czym odstąpiono od przeprowadzenia wyszukiwania dodatkowych danych dla skuteczności cyklofosfamidu.

Ocena konkurencyjności cenowej

Oszacowania kosztu rytuksymabu oraz cyklofosfamidu wykonano na podstawie danych zawartych w zleceniu MZ, Obwieszczeniu MZ z 26 czerwca 2018 r, Komunikatu DGL NFZ za styczeń kwiecień 2018 r. oraz prac, w których wskazano sposób dawkowania leków (Dutra 2017, Remy 2017, Mann 2014).

4-tygodniowy koszt wnioskowanej terapii może wynieść:

- Oszacowania na podstawie zlecenia - ██████████ zł brutto,
- Oszacowania na podstawie Obwieszczenia MZ - 30 816 zł brutto,
- Oszacowania na podstawie Komunikatu DGL NFZ - 22 896 zł brutto.

Koszt 6 miesięcznej terapii cyklofosfamidem oszacowano na 432 zł.

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

Na podstawie opinii ekspertów klinicznych populację pacjentów z wnioskownym wskazaniem oszacowano na 30 osób w wariancie podstawowym.

Koszt leczenia rytuksymabem wyniesie w wariancie podstawowym (w skali roku):

- ████████ tys. PLN (koszt na podstawie zlecenia MZ);
- 924,5 tys. PLN (na podstawie Obwieszczenia MZ)
- 686,9 tys. PLN (na podstawie Komunikatu DGL NFZ);

Ntomiast koszt terapii cyklofosfamidem tej samej grupy wyniesie 13,0 tys. PLN (na podstawie Komunikatu DGL NFZ oraz Obwieszczenia MZ).

Ograniczenia

Liczebność populacji docelowej przyjęto na podstawie Aneksu do analiz weryfikacyjnych „Immunoglobulina w chorobach neurologicznych” – Nr: AOTM-RK-4351-7-11/2014). Ograniczeniem przedstawionych danych odnośnie liczebności populacji jest fakt, iż dotyczą one leczenia immunoglobulinami tj. leków stosowanych w pierwszej linii leczenia, tym samym rzeczywista populacja we wnioskowanym wskazaniu jest mniejsza.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Nie odnaleziono wytycznych praktyki klinicznej towarzystw naukowych dotyczących leczenia omawianej jednostki chorobowej.

Odnaleziono publikację Bartolini 2017, w której przedstawiono wyniki ankiety przeprowadzonej wśród 399 ekspertów z całego świata dotyczącej leczenia autoimmunologicznego zapalenia mózgu z przeciwciałami anty-NMDAR. Większość ankietowanych wskazało używanie kortykosteroidów i/lub immunoglobulin w pierwszej linii leczenia oraz monoterapię rytuksymabem w drugiej linii leczenia. Szczegółowe schematy leczenia przedstawiono poniżej [odsetek respondentów, którzy wskazali dany schemat leczenia]:

Pierwsza linia leczenia:

- wysokie dawki kortykosteroidów i/lub immunoglobuliny (IVIg) [65%];
- PLEX ± Wysokie dawki kortykosteroidów ± immunoglobuliny (IVIg) [25%];
- rytuksymab ± PLEX ± Wysokie dawki kortykosteroidów ± immunoglobuliny (IVIg) [10%].

Druga linia leczenia:

- rytuksymab [56%];
- cyklofosfamid [2%];
- rytuksymab + cyklofosfamid [15%];
- jeden ze schematów stosowany w pierwszej linii [15%];
- antymetabolity (azatiopryna, mykofenolan) [10%].

Odstęp pomiędzy pierwszą a drugą linią leczenia:

- 2 tygodnie lub mniej [81%];
- 3 lub 4 tygodnie [19%].

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 06.08.2018 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.2809.2018.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego MabThera (rituximab) we wskazaniu: autoimmunologiczne zapalenie mózgu z przeciwciałami anty-NMDAR (ICD-10: G04.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Z 2018 r. poz. 1510 z późn. zm), na podstawie Opinii 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) oraz raportu 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.