



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 231/2018 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: nabyte pęcherzowe
oddzielanie się naskórka (ICD-10: L12.3)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Mabthera (rituximab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 50 ml, we wskazaniu: nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka (ICD-10: L12.3), 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

Nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka (EBA) jest ciężką chorobą pęcherzową o podłożu autoimmunologicznym. Jest to choroba zbliżona do pemfigoidu. Charakteryzuje się powstawaniem pęcherzy na skórze i niekiedy błonach śluzowych.

Zmiany umiejscawiają się głównie w okolicach narażonych na urazy mechaniczne i ustępują z pozostawieniem blizn i prosaków. W przeciwieństwie do pemfigoidu, może występować u dzieci. Może towarzyszyć chłoniakom, szpiczakowi, chorobie Leśniowskiego-Crohna oraz różnym schorzeniom układowym. Można wyróżnić kilka odmian EBA: odmiana mechanopęcherzowa, odmiana typu pemfigoidu pęcherzowego, odmiana typu pemfigoidu błon śluzowych, choroba Brunstinga-Perry'ego, odmiana dziecięca.

Brak podjęcia terapii skutkuje oddzieleniem się naskórka na dużych powierzchniach skóry i może grozić zgonem.



Dowody naukowe

Nie odnaleziono badań (pierwotnych, ani opracowań wtórnych) dotyczących stosowania preparatu Mabthera (rytuksymab) u pacjentów chorujących na nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka (ICD10:L12.3). Odnalezione publikacje stanowią dowody naukowe o niższej jakości (studia i serie przypadków).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Odnaleziono jedną francuską rekomendację kliniczną, dotyczącą leczenia nabytego pęcherzowego oddzielania się naskórka (Haute Autorité de Santé HAS 2016). Według niej rituksymab stanowi (po cyklosporynie) drugą linię leczenia w przypadku: poważnego EBA z zajęciem błon śluzowych (stopień IIC w górnej części oka, krtani lub przełyku), formy rozproszonej, utrzymywania się zmian pomimo poddawania kolchicyny/dapsonu. Nie należy proponować leczenia rituksymabem w przypadku ciężkiej immunosupresji. Należy przerwać skojarzone leczenie immunosupresyjne i zmniejszyć ogólne leczenie kortykosteroidami. Przed wprowadzeniem rituksymabu należy wykonać EKG i badania echokardiograficzne. W trakcie leczenia należy liczyć się z podwyższonym ryzykiem zakażeń.

Odnaleziono 16 serii/opisów przypadków. Przebadano 34 osoby z rozpoznaniem nabytego pęcherzowego oddzielania się naskórka. Przed podaniem rituksymabu, u chorych stosowano m.in. kortykosteroidy, dapson, kolchicynę, cyklosporynę, metotreksat. U 8 pacjentów, razem z rituksymabem, podawano leki immunosupresyjne (azatiopryna, mofentil mykofenolanu mofetilu). Średni czas obserwacji w trakcie leczenia rituksymabem wyniósł: 33,85 msc. U większości pacjentów, u których zastosowano leczenie rituksymabem, uzyskano pozytywną odpowiedź na leczenie w postaci częściowej lub całkowitej remisji choroby, spadku ilości limfocytów B lub poprawy stanu chorego w postaci ustąpienia zmian.

Bezpieczeństwo stosowania

Najczęściej obserwowanymi niepożądanymi działaniami były reakcje związane z wlewem, które występowały u większości pacjentów podczas pierwszego wlewu. Częstość występowania objawów związanych z wlewem zmniejsza się istotnie po kolejnych infuzjach i wynosi <1% pacjentów w 8. cyklu leczenia produktem Mabthera.

Na objawy te składały się głównie gorączka, dreszcze oraz sztywność mięśniowa. Ciężkie działania niepożądane związane z wlewem (takie jak skurcz oskrzeli czy spadek ciśnienia) występowały w ok. max. 12% przypadków. Pogorszenie dotyczące uprzednio istniejących chorób serca, takich jak dławica piersiowa, zastoinowa niewydolność krążenia czy ciężkie zaburzenia ze strony serca, niewydolność wielonarządowa, zespół lizy guza, zespół uwolnienia

cytokin, niewydolność nerek i niewydolność oddechowa rejestrowane były z mniejszą lub nieokreśloną częstością.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. Ponieważ leku nie zarejestrowano w ww. wskazaniu, nie jest możliwe określenie relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.

Konkurencyjność cenowa

Terapia IVIG nie jest refundowana ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu. Koszt 3-miesięcznej terapii dożylną immunoglobuliną wyniósłby dla pacjenta ok. 90 493 zł.

Wydatki płatnika publicznego związane z refundacją trzech cykli leczenia produktem MabThera (rituximab) w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na [REDAKTOWANE]. W Polsce dostępne są odtwórcze preparaty rytuksymabu, co zmniejszy koszty leczenia.

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

Populacja chorych z nabytym pęcherzowym oddzielaniem się naskórka (ICD10:L12.3) mogła by wynieść rocznie około 10 osób.

Wydatki płatnika publicznego związane z refundacją trzech cykli leczenia produktem Mabthera (rituximab) w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na [REDAKTOWANE] (1 g dożylnie co dwa tygodnie przez 1 miesiąc, następnie 1 g dożylnie po 3 miesiącach).

Przy założeniu zakresu liczebności populacji docelowej 10 osób wydatki płatnika publicznego przy 3 cyklach leczenia będą wynosić [REDAKTOWANE].

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

Standardowe leczenie ograniczonej choroby polega na dokładnej pielęgnacji i zaopatrzeniu ran środkami odkażającymi i miejscowymi kortykosteroidami. W Polsce we wnioskowanym wskazaniu stosuje się obecnie glikokortykosteroidy (prednizon przeciętnie w dawce 60 mg/d), metotreksat w dawce 7,5-15 mg/tydz. Niekiedy stosuje się również dapson, dożylnie wlewy immunoglobulin bądź inne leki immunosupresyjne, jak np. cyklofosfamid, azatioprinę, mykofenolanu mofetilu.

Inne możliwości leczenia to stosowanie wysokich dawek dożylnych immunoglobulin (2g/kg przez 2,5 dnia raz na miesiąc), a także rytuksymabu (dożylnie 1g dwa razy w odstępach dwutygodniowych). Żadna z tych terapii nie została potwierdzona kontrolowanymi badaniami.

Z analizy opinii ekspertów i wytycznych klinicznych wynika, że ewentualnym komparatorem dla rytuksymabu byłoby zastosowanie dożylnego wlewu immunoglobuliny (IVIG).

W publikacji Kim 2013 opisano serię przypadków pacjentów z EBA: 14 spośród 15 pacjentów dobrze odpowiedziało na terapię IVIG. Pacjenci otrzymywali średnio 10 cykli IVIG jako monoterapię lub w skojarzeniu z leczeniem konwencjonalnym (Kim 2013).

Literatura wskazuje na wąski profil działań niepożądanych podawanych dożylnie immunoglobulin. Zaobserwowano nieliczne działania niepożądane w postaci gorączki, dreszczy, bólów głowy, bólów mięśniowych, wysypki, hipotonii, tachykardii i dolegliwości gastrycznych. Rzadko po podaniu IVIG dochodzi do ostrej niewydolności nerek, niedokrwistości hemolitycznej, czy zapalenia stawów (Schmidt 2010).

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.422.34.2018 „Mabthera (rytuksymab) we wskazaniu: nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka (ICD10:L12.3) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych”. Data ukończenia: 29 sierpnia 2018.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Roche Registration GmbH).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Roche Registration GmbH o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.)

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Registration GmbH