

## Opinia nr 36/2018

z dnia 5 września 2018 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku  
**Mabthera (rytuksymab) we wskazaniu: nabyte pęcherzowe  
oddzielanie się naskórka (ICD10:L12.3)**  
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 pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Mabthera (rytuksymab) we wskazaniu: nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka (ICD10:L12.3), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych omawianej technologii.

W toku analizy klinicznej, w ramach predefiniowanych kryteriów włączenia do przeglądu, nie odnaleziono dowodów naukowych wysokiej jakości, odnoszących się do wnioskowanej technologii medycznej. Do analizy włączono jednak opisy 4 serii przypadków oraz 12 pojedynczych przypadków stosowania rytuksymabu we wnioskowanym wskazaniu. W powyższych opisach odnotowano 8 przypadków całkowitej remisji choroby oraz 5 przypadków częściowej remisji.

Analiza bezpieczeństwa została oparta o Charakterystykę Produktu Leczniczego Mabthera, w której wskazano, że najpoważniejszymi i najczęściej obserwowanymi niepożądanymi działaniami są reakcje związane z wlewem dożylnym leku. Ponadto spośród innych poważnych działań niepożądanych, najczęściej odnotowywano infekcje oraz zdarzenia sercowo-naczyniowe.

Odnaleziono jedną rekomendację kliniczną, która w odniesieniu do wnioskowanego wskazania wskazuje na leczenie rytuksymabem, w drugiej linii leczenia. Warto mieć jednak na uwadze, że rekomendacja oparta została na dowodach naukowych niskiej jakości.

## **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Mabthera (rytuksymab) we wskazaniu: nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka (ICD10: L12.3) 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 2018 r., poz. 1510.).

## **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

Nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka (EBA, łac. epidermolysis bullosa acquisita), to przewlekła choroba mająca charakter pęcherzowy. Jest zbliżona do autoimmunologicznej choroby skóry – pemfigoidu.

Pęcherze są duże i napięte. Powstają nadżerki, które goją się z pozostawieniem zanikowych blizn i prosaków. Może towarzyszyć chłoniakom, szpiczakowi, chorobie Leśniowskiego-Crohna, amyloidozie, cukrzycy, białaczce, chorobom autoimmunologicznym oraz innym schorzeniom układowym.

We wczesnym okresie, zmiany są bardziej zapalne, później dominują nadwrażliwość skóry i bliznowacenie. Można wyróżnić kilka odmian EBA:

- mechanopęcherzowa;
- typu pemfigoidu pęcherzowego;
- typu pemfigoidu błon śluzowych;
- choroba Brunstinga-Perry'ego;
- dziecięca.

Choroba może przechodzić z jednej odmiany w drugą.

Nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka występuje w Europie z częstością 0,2/1 mln rocznie. Dotyczy zazwyczaj pacjentów pomiędzy 40 a 60 r. ż., ale może wystąpić w dzieciństwie oraz u osób starszych. Stwierdza się zależność z antygenem HLA DR2. Odmiana mechanopęcherzowa i typu pemfigoid, przebiegają przewlekłe i zwykle trudno poddają się leczeniu. Odmiana typu pemfigoidu pęcherzowego lepiej odpowiada na leczenie, a odmiana dziecięca często ulega samoograniczeniu.

Chorzy są zazwyczaj w dobrym stanie ogólnym, niekiedy jednak ich stan jest ciężki a schorzenie postępuje prowadząc do śmierci.

Według eksperta brak podjęcia terapii skutkuje oddzieleniem się naskórka na dużych powierzchniach skóry i może grozić zgonem. W części przypadków pacjenci nie reagują na terapie standardowe, stąd w celu uzyskania efektu terapeutycznego wskazane jest dołączanie innych form leczenia.

## **Alternatywne technologie medyczne**

Wytyczne kliniczne wskazują, że ograniczona choroba może być leczona dokładnym zaopatrzeniem ran, środkami odkażającymi i miejscowymi kortykosteroidami. W przypadku łagodnych form EBA stosuje się miejscowe leczenie kortykosteroidami, kolchicyną, dapsonem i sulfasalazyną. Ciężkie postaci są poddawane działaniu rytuksymabu, dożylnego wlewu immunoglobuliny, cyklosporyny ewentualnie pozaustrojowej fotoferezy.

Z informacji zawartych w wytycznych oraz opinii eksperta klinicznego wynika, że technologią alternatywną dla wnioskowanej może być zastosowanie dożylnego wlewu immunoglobuliny (IVIg). Wytyczne wskazują na możliwość zastosowania tej terapii w tej samej (drugiej) linii leczenia, co rytuksymab. Terapia ta nie jest finansowana w Polsce ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu.

## Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Mabthera zawiera substancję leczniczą rytuksymab w postaci filolek zawierających koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 500 mg/50 ml.

Rytuksymab wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B.

Antygen CD20 występuje zarówno na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B. Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest złączany z jej powierzchnią. CD20 nie występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała. Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i pośrednio uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygeny CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.

Produkt leczniczy Mabthera jest zarejestrowany do stosowania u pacjentów dorosłych we wskazaniach:

- chłoniaki nieziarnicze;
- przewlekła białaczka limfocytowa;
- reumatoidalne zapalenie stawów;
- ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń.

Produkt leczniczy nie jest zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu, 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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono publikacji spełniających predefiniowane kryteria włączenia. W ramach dodatkowej analizy włączono 16 serii lub opisów przypadków:

- opisy pojedynczych przypadków: Crichlow 2007, Kim 2011, Kolesnik 2013, Kubisch 2010, Lam 2013, Li 2011, McKinley 2012, Meissner 2010, Sadler 2007, Sacha 2009, Schmidt 2006, Walfertfaber 2007;
- serie przypadków:
  - Neidermeier 2007, Iranzo 2014 – po 2 przypadki;
  - Oktem 2016 oraz Lamberts 2018 – po 5 przypadków.

W powyższych badaniach łącznie wzięło udział 26 osób z rozpoznaniem nabytego pecherzowego oddzielenia się naskórka. Najstarszy z pacjentów miał lat 87, a najmłodszy 13. Przed podaniem rytuksymabu, u chorych stosowano m.in. kortykosteroidy, dapson, kolchicynę, cyklosporynę oraz metotreksat. U 8 pacjentów, razem z rytuksymabem podawano leki immunosupresyjne (azatiopryna, mofentil mykofenolanu). Średni czas obserwacji w trakcie terapii rytuksymabem opisanych w badaniach wyniósł: 33,85 msc.

### Skuteczność kliniczna

Z uwagi na charakter odnalezionych badań, nie było możliwości przeprowadzenia oceny skuteczności klinicznej.

### *Skuteczność praktyczna*

Punktami końcowymi odnotowanymi u pacjentów w odnalezionych publikacjach były:

- całkowita remisja choroby – u 8 pacjentów;
- częściowa remisja choroby – u 5 pacjentów;
- spadek ilości limfocytów B (antygeny CD19 i CD20) do wartości prawidłowych – 3 pacjentów;
- kontrola choroby – u 2 pacjentów;
- częściowa lub zauważalna poprawa – u 2 pacjentów;

### *Bezpieczeństwo*

W odnalezionych badaniach nie oceniano bezpieczeństwa terapii. Informacje dotyczące bezpieczeństwa zostały opisane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Mabthera.

Do najczęściej zgłaszanych lub obserwowanych poważnych działań niepożądanych leku zalicza się: działania niepożądane związane z wlewem (łącznie z zespołem uwolnienia cytokin, zespołem lizy guza), infekcje oraz zdarzenia sercowo-naczyniowe.

Do innych odnotowanych poważnych działań niepożądanych leku zaliczamy reaktywację wirusowego zapalenia wątroby.

Najczęściej obserwowanymi niepożądanymi działaniami (ADR) leku u pacjentów otrzymujących produkt Mabthera były reakcje związane z wlewem, które występowały u większości pacjentów podczas pierwszego wlewu. Częstość występowania objawów związanych z wlewem zmniejsza się istotnie w wyniku kolejnych infuzji i wynosi mniej niż 1% po 8 dawkach produktu leczniczego Mabthera. Powikłania infekcyjne (głównie bakteryjne i wirusowe) występowały u ok. 30-55% pacjentów podczas badań klinicznych prowadzonych wśród pacjentów z NHL (chłoniaki nieziarnicze (ang. non-Hodgkin Lymphoma)) oraz u 30-50% pacjentów podczas badań klinicznych prowadzonych u pacjentów z PBL (przewlekła białaczka limfocytowa).

Objawy przedmiotowe i podmiotowe sugerujące działania niepożądane związane z wlewem odnotowano u ponad 50% pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych, najczęściej podczas pierwszego wlewu i zazwyczaj ustępowały w czasie od jednej do dwóch godzin od jego rozpoczęcia. Na objawy te składały się głównie gorączka, dreszcze oraz sztywność mięśniowa. Do innych objawów zaliczono zaczerwienienie twarzy, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, wymioty, nudności, pokrzywkę/wysypkę, zmęczenie, ból głowy, podrażnienie gardła, nieżyt nosa, świąd, ból, tachykardię, nadciśnienie, spadek ciśnienia, duszność, dyspepsję, osłabienie i cechy zespołu lizy guza. Ciężkie działania niepożądane związane z wlewem (takie jak skurcz oskrzeli czy spadek ciśnienia) wystąpiły w 12% przypadków. Dodatkowymi działaniami niepożądanymi odnotowanymi w niektórych przypadkach były: zawał serca, migotanie przedsionków, obrzęk płuc i ostra odwracalna trombocytopenia. Pogorszenie dotyczące uprzednio istniejących chorób serca, takich jak dławica piersiowa, zastoinowa niewydolność krążenia czy ciężkie zaburzenia ze strony serca (niewydolność serca, zawał serca, migotanie przedsionków), obrzęk płuc, niewydolność wielonarządowa, zespół lizy guza, zespół uwolnienia cytokin, niewydolność nerek i niewydolność oddechowa rejestrowane były z mniejszą lub nieokreśloną częstością. Częstość występowania objawów związanych z wlewem zmniejsza się istotnie po kolejnych infuzjach i wynosi <1% pacjentów w 8. cyklu leczenia produktem Mabthera/zawierającym produkt Mabthera.

### *Ograniczenia*

Podstawowym ograniczeniem analizy jest fakt, że nie odnaleziono dowodów naukowych wysokiej jakości, które umożliwiałyby ocenę skuteczności klinicznej stosowanej terapii we wskazaniu wymienionym we wniosku. Dowody naukowe, które uwzględniono w ramach oceny skuteczności

praktycznej, są niskiej jakości i obejmują niewielką populację pacjentów. Dodatkowo, u pacjentów opisanych w badaniach zastosowano różne linie leczenia przed zastosowaniem rytuksymabu.

Ponadto, ocena bezpieczeństwa została oparta wyłącznie o dane pochodzące z ChPL Mabthera, zatem nie uwzględniała populacji odpowiadająca wnioskowanej.

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

Z opinii eksperta, oraz wytycznych klinicznych wynika, że ewentualną technologią alternatywną dla rytuksymabu mogłoby być zastosowanie dożylnego wlewu immunoglobuliny (IVIG).

#### *Skuteczność*

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.

#### *Bezpieczeństwo*

W badaniu Schmidt 2010 zaobserwowano nieliczne działania niepożądane w postaci gorączki, dreszczy, bólów głowy, bólów mięśniowych, wysypki, hipotonii, tachykardii i dolegliwości gastrycznych. Autorzy wskazują, że rzadko po podaniu IVIG dochodzi do ostrej niewydolności nerek, niedokrwistości hemolitycznej czy zapalenia stawów.

#### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania produktu leczniczego Mabthera została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że leku nie zarejestrowano w ww. wskazaniu, nie jest możliwe określenie relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.

### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Koszt 3 cykli leczenia (1 g co 2 tygodnie przez 1 miesiąc, następnie 1 g po 3 miesiącach – w sumie 6 fiolek) będzie wynosił [REDAKTOWANE] zł.

Koszt terapii 3 cykli terapią IVIG, mógłby wynieść około 90 493 zł brutto (oszacowano na podstawie ceny hurtowej brutto produktu leczniczego Kiovig).

#### *Ograniczenia*

Ograniczeniem oceny konkurencyjności cenowej jest określenie dawkowania terapii IVIG na podstawie średniej dawki stosowanej w opisach przypadków.

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

Na podstawie przypuszczeń zawartych w opinii eksperta, oszacowano liczbę pacjentów z nabytym pęcherzowym oddzielaniem naskórka, na maksymalnie 10 przypadków rocznie.

Uwzględniając powyższe informacje, koszty 3 miesięcznej terapii dla płatnika publicznego wyniosłyby [REDAKTOWANE] zł.

#### *Ograniczenia*

Należy mieć na uwadze, że ocena wpływu na wydatki płatnika publicznego, została oparta o opinię eksperta, który wskazuje na fakt, że są to jedynie przypuszczenia odnośnie liczebności populacji docelowej. Nie odnaleziono danych epidemiologicznych pozwalających na weryfikację dokonanych oszacowań.

## **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

W procesie wyszukiwania wytycznych odnaleziono jedną rekomendację kliniczną odnoszącą się do wnioskowanego wskazania:

- Haute Autorité de Santé – HAS 2016 (Francja).

Rekomendacja wskazuje na rytuksymab jako drugą linię leczenia w przypadku:

- poważnego EBA z zajęciem błon śluzowych;
- formy rozproszonej;
- utrzymywania się zmian pomimo poddawania kolchicyny/dapsonu.

Nie należy proponować leczenia rytuksymabem w przypadku ciężkiej immunosupresji. Należy przerwać skojarzone leczenie immunosupresyjne i zmniejszyć ogólne leczenie kortykosteroidami. Przed wprowadzeniem rytuksymabu należy wykonać EKG i badania echokardiograficzne. W trakcie leczenia należy liczyć się z podwyższonym ryzykiem zakażeń.

Należy wskazać, że powyższa rekomendacja została ustanowiona na podstawie dowodów o niskiej jakości.

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 03.08.2018 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.2947.2018.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Mabthera (rytuksymab) we wskazaniu: nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka (ICD10:L12.3) 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 2018 r., poz. 1510.), na podstawie Opinii 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) oraz raportu nr OT.422.34.2018 Mabthera (rytuksymab) we wskazaniu: nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka (ICD10:L12.3). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, data ukończenia: 29.08.2018 r.