

Opinia nr 35/2019

z dnia 10 maja 2019 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku MabThera (rituximab) we wskazaniu: katastrofalny zespół antyfosfolipidowy (ICD-10: M35.8), 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 2019 r. poz. 784) **pozytywnie opiniuje** zasadność finansowania ze środków publicznych leku MabThera (rituximab) we wskazaniu: katastrofalny zespół antyfosfolipidowy (ICD-10: M35.8).

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: katastrofalny zespół antyfosfolipidowy (ICD-10: M35.8).

W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii odnaleziono 1 badanie retrospektywne stanowiące opis objawów klinicznych, parametrów laboratoryjnych oraz wyników leczenia pacjentów, u których zastosowano rytuksymab w terapii katastrofalnego zespołu antyfosfolipidowy (CAPS). Wyniki badania Berman 2013 wykazały, że odnotowano ustąpienie objawów epizodu CAPS u 8 z 12 pacjentów, u których stosowano rytuksymab jako terapię II rzutu, ze względu na słabą odpowiedź na leczenie początkowe lub pogorszenie objawów klinicznych, pogorszenie małopłytkowości lub ponowny rozwój zakrzepicy.

Należy mieć jednak na uwadze, że analiza kliniczna podlega ograniczeniom, wśród których można wymienić: małą liczbę dowodów naukowych włączonych do przeglądu (1 badanie) i fakt, że ten typ badań jest nisko sklasyfikowany w hierarchii wiarygodności doniesień naukowych, małą liczebność populacji badanej.

Wytyczne kliniczne umiejscawiają rytuksymab jako jedną z technologii lekowych stosowaną we wnioskowanym wskazaniu. Należy jednak zaznaczyć, że zastosowanie ocenianej technologii w populacji osób dorosłych jest zalecane jedynie w przypadku odpornej na inne metody leczenia postaci choroby.

Zdaniem eksperta klinicznego korzyści zdrowotne związane z zastosowaniem leku MabThera u chorych z rozpoznaniem CAPS są większe niż ryzyko stosowania.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku MabThera (rituximab) we wskazaniu: katastrofalny zespół antyfosfolipidowy (ICD-10: M35.8), 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

Zespół antyfosfolipidowy (ang. *antiphospholipid syndrome*, APS) jest nabytą chorobą autoimmunologiczną charakteryzującą się występowaniem powikłań zakrzepowych (głównie tętniczych lub żylnych) i/lub poronień, przy współistnieniu obecności przeciwciał antyfosfolipidowych (ang. *antiphospholipid antibodies*, aPL).

Katastrofalny zespół antyfosfolipidowy (ang. *catastrophic antiphospholipid syndrome*, CAPS), zespół Asherson'a stanowi rzadką postać zespołu antyfosfolipidowego, w której w bardzo krótkim czasie dochodzi do niewydolności wielonarządowej.

Objawy CAPS występują nagle i obejmują gorączkę, duszność, bóle brzucha, zmiany skórne, obrzęki obwodowe i zaburzenia świadomości. U pacjentów rozwija się niewydolność oddychania, krążenia oraz nerek. Przebieg choroby zależy od tego, które narządy zostały zajęte, rozległości zakrzepicy oraz istnienia układowej odpowiedzi zapalnej. Najczęściej zajęciu ulegają nerki (71%), natomiast powikłania płucne występują u 64% chorych z zespołem ostrej niewydolności oddechowej. Ośrodkowy układ nerwowy podlega zajęciu u 62% chorych, natomiast u 51% zajęte jest serce (zawał mięśnia sercowego występuje u 25% chorych). Zmiany skórne dotyczą natomiast 25% pacjentów.

Zgodnie z opinią jednego z ekspertów klinicznych śmiertelność w katastrofalnym zespole antyfosfolipidowym wynosi 50%, natomiast w przypadku uzyskania remisji u chorych na CAPS większość chorych w niej pozostaje, a nawroty choroby są rzadkie. Według opinii drugiego eksperta śmiertelność dochodzi do 20%, a po przebyciu choroby może dojść do trwałego uszkodzenia nerek, serca, płuc oraz ośrodkowego układu nerwowego (CUN).

Dostępne dane na stronie europejskiego rejestru CAPS wskazują, że spośród 347 pacjentów z CAPS zmarło 144 (41,5%).

Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione wytyczne kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego w katastrofalnym zespole antyfosfolipidowym wskazują na możliwość zastosowania glikokortykosteroidów, heparyny, plazmaferezy i/lub dożylnie immunoglobulin, a także terapii immunosupresyjnej, w tym rytuksymabu.

Zgodnie z opiniami ekspertów w leczeniu katastrofalnego zespołu antyfosfolipidowego stosowane są: heparyna niskocząsteczkowa, glikokortykosteroidy, plazmafereza, immunoglobuliny dożylnie, cyklofosfamid, a także w niektórych przypadkach terapia nerkozastępcza i antybiotykoterapia. Ponadto eksperci wskazali na możliwość zastosowania ekulizumabu w terapii najcięższych stanów.

Biorąc pod uwagę fakt, że ekulizumab nie jest wymieniany w wytycznych postępowania klinicznego u osób dorosłych z opornym na leczenie katastrofalnym zespołem antyfosfolipidowym, za komparator dla wnioskowanej technologii przyjęto najlepszą terapię wspomagającą (BSC, ang. *best supportive care*).

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 nieziarnicznych (NHL);
- przewlekłej białaczki limfocytowej (PBL);
- reumatoidalnego zapalenia stawów;
- ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń i mikroskopowego zapalenia naczyń.

Wnioskowane wskazanie – „katastrofalny zespół antyfosfolipidowy“ 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 jedno badanie opisowe Berman 2013:

- retrospektywny przegląd międzynarodowego rejestru pacjentów z CAPS (*Catastrophic APS Registry*);
- w badaniu uwzględniono opis leczenia 20 dorosłych pacjentów z CAPS, w tym:
 - 12 pacjentów, u których rytuksymab stosowano jako terapię II rzutu, ze względu na słabą odpowiedź na leczenie początkowe lub pogorszenie objawów klinicznych, pogorszenie małopłytkowości, lub ponowny rozwój zakrzepicy oraz
 - 8 pacjentów, u których rytuksymab stosowano jako terapię I rzutu;
- mediana czasu obserwacji wynosiła 9,5 miesięcy (1-36 m-cy);
- czas trwania leczenia rytuksymabem wynosił od 2 do 4 tygodni;
- rytuksymab podawano w różnych dawkach - najczęściej w dawce 1000 mg/dwa tygodnie (2 podania) oraz w dawce 375 mg/m²/tydzień (4 podania);
- u większości pacjentów stosowano terapię skojarzoną (m. in. leki przeciwzakrzepowe, kortykosteroidy, plazmaferezę, dożylnie immunoglobuliny);
- punktami końcowymi były:
 - liczba zgonów;
 - ustąpienie objawów;
 - parametry laboratoryjne.

Z uwagi na charakter przedmiotowego zlecenia dotyczącego zasadności zastosowania rytuksymabu w leczeniu katastrofalnego zespołu antyfosfolipidowego po wykorzystaniu dostępnych opcji terapeutycznych, w niniejszej analizie przedstawiono wyniki dla zastosowania rytuksymabu w kolejnych liniach leczenia, tj. dla 12 pacjentów.

Skuteczność

Wyniki w zakresie skuteczności ocenianej technologii w badaniu Berman 2013:

- u 8 z 12 pacjentów (u ok. 66,7%) odnotowano ustąpienie objawów epizodu CAPS;
- u 1 z 12 pacjentów po 9 miesiącach od podania rytuksymabu i metyloprednizolonu wystąpiła martwica skóry. Rytuksymab zastosowano ponownie – po 2 latach od zakończenia terapii pacjent nadal pozostawał w remisji;
- u 1 z 12 pacjentów nastąpiło pogorszenie czynności serca i martwica skóra, w związku z czym pacjent przebywał na oddziale intensywnej terapii (wynik z 2-miesięcznego okresu obserwacji).

Bezpieczeństwo

W badaniu Berman 2013 zareportowano wystąpienie zgonów u 2 z 12 pacjentów (16,7%), u których rytuksymab był stosowany po niepowodzeniu uprzedniej terapii. Ogółem podczas trwania terapii rytuksymabem (niezależnie od linii leczenia) zmarło 4 z 20 pacjentów.

W badaniu Berman 2013 nie oceniano występowania zdarzeń niepożądanych.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z ChPL MabThera, do bardzo często występujących działań niepożądanych 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.

Natomiast do często występujących działań niepożądanych należą: posocznica, zapalenie płuc, infekcje z gorączką, półpasiec, zakażenia układu oddechowego, zakażenia grzybicze, zakażenia o nieznanym etiologii, ostre zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok przynosowych, wirusowe zapalenie wątroby typu B, niedokrwistość, niedokrwistość aplastyczna, granulocytopenia, nadwrażliwość, hiperglikemia, zmniejszenie masy ciała, obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy, zwiększenie LDH, hipokalcemia, parestezje, osłabienie czucia, pobudzenie, bezsenność, rozszerzenie naczyń, zawroty głowy, niepokój, zaburzenia łzawienia, zapalenie spojówek, zawał serca, arytmia, migotanie przedsionków, tachykardia, zaburzenia serca, nadciśnienie, hipotonia ortostatyczna, niskie ciśnienie, skurcz oskrzeli, choroby układu oddechowego, ból w klatce piersiowej, duszność, wzmożony kaszel, nieżyt nosa, wymioty, biegunka, ból brzucha, zaburzenia połykania, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, dyspepsja, jadłowstręt, podrażnienie gardła, pokrzywka, potliwość, poty nocne, choroby skóry, wzmożone napięcie mięśniowe, bóle mięśniowe, bóle stawów, ból pleców, ból szyi, ból w obrębie guza, zaczerwienienie, złe samopoczucie, zespół przeziębienia, zmęczenie, dreszcze, niewydolność wielonarządowa.

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 zasadności finansowania ze środków publicznych produktu MabThera (rytuksymab) w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych dotyczy wskazania: katastrofalny zespół antyfosfolipidowy, natomiast wskazania rejestracyjne obejmują: chłoniaki nieziarnicze (NHL), przewlekła białaczka limfocytowa (PBL), reumatoidalne zapalenie stawów, ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń.

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

Zdaniem eksperta klinicznego korzyści zdrowotne związane z zastosowaniem leku MabThera u chorych z rozpoznaniem CAPS są większe niż ryzyko stosowania.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem analizy jest fakt, iż nie odnaleziono badań RCT oraz badań kliniczno-kontrolnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rytuksymabu w analizowanym wskazaniu. Ponadto nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą technologię z komparatorem (BSC). Odnalezione dowody naukowe są klasyfikowane na niskich poziomach hierarchii doniesień naukowych oraz dotyczą małej grupy uczestników, co istotnie ogranicza wnioskowanie na ich podstawie.

Dodatkowo na niepewność powyższych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- pacjenci w badaniach stosowali rytuksymab w ramach różnych linii leczenia i w różnych skojarzeniach, co może wpływać na wyniki przez nich uzyskiwane;
- u poszczególnych pacjentów stosowano różne dawki rytuksymabu i różne schematy dawkowania, w związku z czym trudno jest określić optymalny sposób leczenia rytuksymabem.

Efektywność technologii alternatywnych

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności stosowania BSC (ang. *best supportive care*) (będącego komparatorem w rozpatrywanym problemie decyzyjnym) w analizowanej populacji pacjentów.

Ocena konkurencyjności cenowej

Koszt 4-tygodniowej terapii wnioskowanym lekiem obejmuje podanie dwóch prezentacji produktu MabThera:

- leku MabThera zawierającego 4 fiołki leku w dawce 500 mg – cena hurtowa brutto 1 opakowania (1 fiołka) wynosi [REDACTED]
- leku MabThera zawierającego 16 fiołek leku w dawce 100 mg – cena hurtowa brutto 1 opakowania (2 fiołki) wynosi [REDACTED]

Biorąc pod uwagę powyższe założenia koszt 4-tygodniowej terapii dla 1 pacjenta wynosi [REDACTED] brutto.

Należy mieć na uwadze również fakt, że rytuksymab może być stosowany w skojarzeniu i jest podawany w warunkach szpitalnych, co wpływa na wzrost kosztów takiej terapii.

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

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego oraz na podstawie danych z rejestru CAPS populacja pacjentów z katastrofalnym zespołem antyfosfolipidowym i wskazaniami do leczenia rytuksymabem obejmuje od 2 do 10 pacjentów rocznie. Oszacowany koszt terapii z perspektywy płatnika publicznego, zakładając 4-tygodniowy okres leczenia, wyniesie od [REDACTED]

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne odnoszące się do stosowania rytuksymabu w CAPS:

- wytyczne McMaster RARE-Bestpractices project group 2018 – rekomendacje dotyczące populacji osób dorosłych;
- SHARE 2017 – rekomendacje dotyczące leczenia dzieci z katastroficznym zespołem antyfosfolipidowym.

Wśród zalecanych opcji terapeutycznych w leczeniu katastrofalnego zespołu antyfosfolipidowego wymieniane są glikokortykosteroidy, heparyny, plazmafereza i/lub dożylna immunoglobulina, a także terapie immunosupresyjne, w tym rytuksymab. Wytyczne dotyczące postępowania u osób dorosłych zalecają stosowanie rytuksymabu jedynie w przypadku odpornej na inne metody leczenia postaci choroby, ze względu na wysoki koszt i brak wysokiej jakości danych potwierdzających skuteczność rytuksymabu w tym wskazaniu (McMaster RARE-Bestpractices project group 2018). Europejskie wytyczne SHARE 2017 dotyczące populacji pediatrycznej nie ograniczają możliwości stosowania rytuksymabu do odpornej na inne metody leczenia postaci choroby. Dodatkowo w wytycznych wskazano na możliwość stosowania innych leków immunosupresyjnych, nie wskazano jednak konkretnych substancji czynnych.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 03.08.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.612.2019.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego MabThera (rituximab) we wskazaniu: katastrofalny zespół antyfosfolipidowy (ICD-10: M35.8), 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 128/2019 z dnia 6 maja 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, MabThera (rituximab) we wskazaniu: katastrofalny zespół antyfosfolipidowy (ICD-10: M35.8) oraz raportu nr OT.422.32.2019 MabThera (rituximab) we wskazaniu: katastrofalny zespół antyfosfolipidowy (ICD-10: M35.8). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.