



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Mabthera (rituximab)

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

**Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.32.2019

Data ukończenia: 30 kwietnia 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nazwa wnioskodawcy) 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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. Z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APLA	Przeciwciała antyfosfolipidowe (ang. antiphospholipid antibodies)
APS	Zespół antyfosfolipidowy (ang. antiphospholipid syndrome),
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
CAPS	Katastrofalny zespół antyfosfolipidowy (ang. catastrophic antiphospholipid syndrome)
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DGL	Departament Gospodarki Lekami NFZ
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. European Public Assessment Report)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GKS	Glikokortykosteroidy
INR	Współczynnik protrombinowy, międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. International Normalized Ratio, INR)
i.v.	Wlew dożylny (od łac. in venam)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
PBL	Przewlekła białaczka limfocytowa
PML	Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowych
R-FC	Schemat rytuksymab, fludarabina, cyklofosfamid
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UFH	Heparyna niefrakcjonowana
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Podsumowanie	6
3. Przedmiot i historia zlecenia	8
4. Problem decyzyjny	9
4.1. Problem zdrowotny.....	9
4.2. Technologia wnioskowana	11
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	12
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją	13
6. Analiza kliniczna	15
6.1. Opis metodyki.....	15
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu	15
6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	15
6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy	16
6.3. Wyniki.....	16
6.3.1. Analiza skuteczności	16
6.3.2. Analiza bezpieczeństwa	17
6.3.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	17
6.3.4. Analiza skuteczności i bezpieczeństwo technologii alternatywnych	19
7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	20
8. Konkurencyjność cenowa	21
9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	22
10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej	24
11. Piśmiennictwo	27
12. Załączniki.....	28
12.1. Strategie wyszukiwania publikacji	28
12.2. Diagram selekcji badań	30

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (DD-MM-RRRR) i znaki pism zlecających:

26.03.2019 r., znaki pism: PLD.46434.612.2019.1.AK

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
 - Mabthera (rytuksymab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10 mg/ml*
- Wnioskowane wskazanie:

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

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklów leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
- art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklów leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu

Wartość netto wnioskowanej terapii:

– 4 fiołki á 500 mg (1 opakowanie):

– 16 fiołek á 100 mg (8 opakowań):

*W zleceniu MZ jako technologię podlegającą ocenie wskazano Mabthera (rituximab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10 mg/ml. Zgodnie z załącznikiem do zlecenia u pacjenta będą stosowane dwa produkty w dawkach 500 i 100 mg:

- Mabthera (rytuksymab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 2 fiołki po 10 ml,
- Mabthera (rytuksymab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiołka po 50 ml

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 26.03.2019 r., znaki PLD.46434.612.2019.1.AK (data wpływu do AOTMiT 10.04.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Mabthera (rytuksymab) we wskazaniu: katastrofalny zespół antyfosfolipidowy (ICD-10: M35.8).

Lek Mabthera nie jest zarejestrowany do stosowania w analizowanym wskazaniu. W związku z powyższym analizowane wskazanie stanowi wskazanie off-label.

W zleceniu MZ jako terapie, które zostały zastosowane u pacjenta wymieniono glikokortykosteroidy, heparyny drobnocząsteczkowe, antagonisty wit. K, rywaroksaban, cyklofosamid, plazmaferezy oraz leczenie operacyjne powikłań (trombembolektomia). Wymienione powyżej produkty lecznicze wskazywane są przez wytyczne postępowania klinicznego i są refundowane. Należy zauważyć, iż w wytycznych jako jedna z opcji leczenia (rekomendacja warunkowa) wskazywana jest również możliwość stosowania immunoglobulin dożylnych. Terapia ta nie została wymieniona jako terapia wykorzystana u pacjenta. Niemniej należy zauważyć, iż zgodnie z wytycznymi SHARE 2017 immunoglobuliny mogą być stosowane z lub zamiast plazmaferezy. Co więcej stosowanie immunoglobulin dożylnie w ramach RDTL – produkt leczniczy Kiovig, było oceniane w Agencji we wskazaniu szerszym niż wnioskowane – zespół antyfosfolipidowy i uzyskało negatywną opinię Rady Przejrzystości i Agencji. Tym samym analitycy Agencji przyjęli, iż u pacjenta wykorzystano wszystkie dostępne, refundowane opcje leczenia.

Problem zdrowotny

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

CAPS stanowi schorzenie bardzo rzadkie. Zachorowalność w tym schorzeniu wynosi 1/ 2000 osób. Według danych dostępnych na stronie rejestru tej choroby (pierwszy opis choroby pochodzi z 1992 r.) dotychczas zareportowano 347 pacjentów z CAPS. Natomiast w publikacji Legault 2018 wskazano, iż dotychczas do rejestru zgłoszono 600 przypadków. Częściej chorują kobiety.

Katastrofalny zespół antyfosfolipidowy jest stanem zagrażającym życiu i wymaga agresywnego leczenia, najlepiej w warunkach oddziału intensywnej opieki medycznej. Choroba charakteryzuje się bardzo wysoką śmiertelnością, która dzięki nowym standardom leczenia uległa zmniejszeniu z 50% do ok. 30%.

Technologie alternatywne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego w katastrofalnym zespole antyfosfolipidowym: Wytyczne McMaster RARE-Bestpractices project group 2018 oraz Share 2017 (wytyczne dotyczące populacji pediatrycznej). W wytycznych odnoszących się do populacji osób dorosłych wskazano, iż rytuksymab może być stosowany jedynie w przypadku pacjentów z oporną postacią choroby. Jako formy terapii zalecane w pierwszej linii leczenia wskazano glikokortykosteroidy, heparyny, plazmaferezy, dożylne immunoglobuliny. W niniejszym raporcie rozpatrywana jest sytuacja, w której wszystkie ww. technologie i interwencje, zostały zastosowane i są refundowane, stąd nie mogą stanowić komparatora dla ocenianej interwencji. W wytycznych dotyczących populacji pediatrycznej oprócz ww. opcji leczenia wymieniono również możliwość stosowania rytuksymabu lub innej terapii immunosupresyjnej. Nie wskazano jednak dokładnie, jakie leki immunosupresyjne mogłyby być stosowane w tej grupie pacjentów.

Ekspert prof. Brzosko wskazał ponadto, że *skutecznym lekiem jest też ekulizumab*. Prof. Majdan również wskazuje, że *ekulizumab może być stosowany w terapii najcięższych stanów*. Należy jednak zauważyć, iż ekulizumab w odróżnieniu od rytuksymabu nie jest wymieniany w wytycznych postępowania klinicznego. Co więcej w artykule poglądowym Cervera 2018, w którym przedstawiono proponowany algorytm leczenia katastrofalnego zespołu antyfosfolipidowego, ekulizumab wskazywany jest jako kolejna linia leczenia po nieskuteczności terapii złożonej z heparyn, glikokortykosteroidów w dawce 0,5 mg/kg i rytuksymabu w połączeniu z plazmaferezą i podaniem immunoglobulin dożylnych.

Biorąc pod uwagę fakt, iż wytyczne dla osób dorosłych wymieniają rytuksymab jako jedyną opcję leczenia u osób dorosłych z opornym na leczenie katastrofalnym zespołem antyfosfolipidowym i nie jest jasne umiejscowienie terapii ekulizumabem w algorytmie leczenia przyjęto, iż w chwili obecnej brak jest innych

nierefundowanych opcji aktywnego leczenia. W związku z powyższym komparatorem dla analizowanej technologii pozostaje najlepsza terapia wspomagająca (BSC).

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 badanie retrospektywne, opisowe spełniające kryteria włączenia do przeglądu – Berman 2013, w którym przeprowadzono przegląd międzynarodowego rejestru pacjentów z CAPS, w celu odnalezienia pacjentów, u których w terapii zastosowano rytuksymab. W grupie 20 pacjentów rytuksymab stosowany był zarówno w pierwszej linii leczenia (8 osób), jak i po niepowodzeniu uprzedniej terapii (12 osób). W związku z charakterem przedmiotowego zlecenia (ratunkowy dostęp do technologii lekowej) w raporcie przedstawiono wyniki dla zastosowania rytuksymabu w kolejnych linach leczenia.

Ustąpienie objawów epizodu CAPS odnotowano u 8/12 pacjentów, u których rytuksymab stosowano po niepowodzeniu uprzedniej terapii. U 1/12 pacjentów po 9 miesiącach od podania rytuksymabu i metyloprednizolonu wystąpiła martwica skóry. Rytuksymab zastosowano ponownie. Po 2 latach od zakończenia terapii pacjent pozostawał w remisji. 1/12 pacjentów w momencie przygotowywania opracowania przebywał na oddziale intensywnej terapii w związku z pogorszeniem czynności serca i martwicą skóry.

Wystąpienie zgonu zaraportowano u 2 z 12 pacjentów, u których rytuksymab był stosowany po niepowodzeniu uprzedniej terapii.

Skuteczność kliniczna komparatora

W Szczekliak 2016 wskazano, iż najskuteczniejsze leczenie obejmuje stosowanie heparyny w dawkach leczniczych, dużych dawek GKS, plazmaferezy lub dożylnych wlewów immunoglobulin oraz w przypadku podejrzenia istnienia związku pomiędzy objawami a zakażeniem – antybiotyków o szerokim spektrum działania. W tak leczonych przypadkach szansa przeżycia przekracza 60%. Niemniej w niniejszym raporcie rozpatrywany jest przypadek, w którym ww. terapie nie są skuteczne, i wraz z intensywną opieką medyczną stanowią najlepszą terapię wspomagającą.

Bezpieczeństwo

W badaniu Berman 2013 zaraportowano wystąpienie zgonów u 2 z 12 pacjentów, u których rytuksymab był stosowany po niepowodzeniu uprzedniej terapii. Ogółem podczas trwania terapii rytuksymabem (niezależnie od linii leczenia) zmarło 4/20 pacjentów. W badaniu nie oceniano występowania zdarzeń niepożądanych.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Koszt dla płatnika publicznego refundacji miesięcznej terapii u jednego pacjenta wyniesie ok. [REDAKTOWANE] przy uwzględnieniu kosztu i dawkowania zgodnego ze zleceniem MZ. Natomiast przy przyjęciu kosztów na podstawie danych DGL koszt ten wyniesie 34,1 tys. zł. Przyjęcie dawkowania rytuksymabu na podstawie najczęściej stosowanego według danych z europejskiego rejestru CAPS wpływa na obniżenie kosztów leczenia.

Wydatki płatnika publicznego przy założeniu, że pacjenci z populacji docelowej (2 – 10 osób) będą leczeni przez miesiąc lekiem Mabthera wyniosą od ok. [REDAKTOWANE] przy przyjęciu cen leków na podstawie zlecenia MZ i od ok. 68,1 tys. do 340,71 tys. zł przy przyjęciu cen leków na podstawie danych DGL.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 26.03.2019 r., znaki PLD.46434.612.2019.1.AK (data wpływu do AOTMiT 10.04.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Mabthera (rytuksymab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml (zgodnie z załącznikiem do zlecenia u pacjenta będą stosowane dwa produkty w dawkach 500 i 100 mg, które zawierają 10 mg substancji czynnej na 1 ml)

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

Kod ICD-10 wskazany w zleceniu – M35.8 (Inne określone układowe zajęcie tkanki łącznej) nie jest zgodny z kodem choroby określonym na stronie Orpha.net, gdzie kod przypisany do choroby to D68.6 (Inne trombofilie).

Lek Mabthera jest zarejestrowany do stosowania w populacji osób dorosłych w następujących wskazaniach: chłoniaki niezróżnicowane (NHL), przewlekła białaczka limfocytowa (PBL), reumatoidalne zapalenie stawów i ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń. W związku z powyższym analizowane wskazanie stanowi wskazanie off-label.

Zgodnie z zapisami dotyczącymi ratunkowego dostępu do technologii lekowych oceniany lek może być zastosowany u pacjentów, u których wyczerpano wszystkie refundowane w Polsce opcje leczenia. W zleceniu MZ jako terapie, które zostały zastosowane u pacjenta wymieniono glikokortykosteroidy, heparyny drobnocząsteczkowe, antagonisty wit. K, rywaroksaban, cyklofosfamid, plazmaferezy oraz leczenie operacyjne powikłań (trombembolektomia). Wymienione produkty lecznicze wskazywane są przez wytyczne postępowania klinicznego i są refundowane. Należy zauważyć, iż w wytycznych jako jedna z opcji leczenia (rekomendacja warunkowa) wskazywana jest możliwość stosowania immunoglobulin dożylnych. Jednakże terapia ta nie została wymieniona jako terapia wykorzystana u pacjenta. Niemniej należy zauważyć, iż zgodnie z wytycznymi SHARE 2017 immunoglobuliny dożylne mogą być stosowane z/lub zamiast plazmaferezy i stanowią technologię refundowaną. Tym samym analitycy Agencji przyjęli, iż u pacjenta wykorzystano wszystkie dostępne, refundowane opcje leczenia.

Produkt leczniczy Mabthera nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji w analizowanym wskazaniu. Ocenie w ramach RDTL podlegał natomiast produkt leczniczy Kiovig (immunoglobulina ludzka). Ocena została dokonana w szerszym niż wnioskowane wskazanie: zespół antyfosfolipidowy (ICD-10: D89.9). Produkt uzyskał negatywną opinię Rady Przejrzystości i Agencji. W rekomendacji wskazano, iż postępowanie terapeutyczne jest różne w zależności od typu zespołu antyfosfolipidowego, współwystępowania innych chorób autoimmunologicznych i populacji, której dotyczy. Stosowanie immunoglobuliny ludzkiej rekomendowane jest jedynie u pacjentów z katastrofalnym zespołem antyfosfolipidowym. W opinii zaznaczono również, iż nie odnaleziono badań klinicznych dotyczących stosowania immunoglobuliny ludzkiej u pacjentów z CAPS. Wskazano jednocześnie, iż zgodnie z załącznikiem 1b i 1c do zarządzenia 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 listopada 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne, istnieje możliwość refundacji leczenia immunoglobulinami hospitalizowanych pacjentów.

4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

ICD-10

M35.8 – inne określone układowe zajęcie tkanki łącznej – według zlecenia MZ

D68.6 – inne trombofilie (w tym zespół antykardiolipidowy, zespół antyfosfolipidowy, obecność antykoagulantu toczniowego) – według Orpha.net

Według prof. dr. hab. Marka Brzosko – Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii, katastrofalny zespół antyfosfolipidowy jest również sprawozdawany pod kodem ICD-10 D89.9 – zaburzenia przebiegające z udziałem mechanizmów, nie określone.

Według prof. dr. hab. Marii Majdan – Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii, katastrofalny zespół antyfosfolipidowy może być sprawozdany pod kodami ICD-10 M32.1 – toczeń rumieniowaty układowy z zajęciem narządów płuc, nerek, serca; M32.8 – inne postacie tocznia rumieniowatego układowego; D68.3 – skazy krwotoczne zależne od obecności krążących antykoagulantów; D68.9 – nieokreślone zaburzenia krzepnięcia; D69.9 skazy krwotoczne, nie określone.

Definicja choroby

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

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

[Źródło: Ostanek 2016, Majdan 2013 (<https://podyplomie.pl/medycyna/10545,zespol-antyfosfolipidowy>, data dostępu: 15.04.2019 r.)]

Epidemiologia

Nie ma danych epidemiologicznych dotyczących zespołu antyfosfolipidowego (APS), natomiast wiadomo, że przeciwciała antyfosfolipidowe są czynnikiem ryzyka nawracającej zakrzepicy żyłnej (14%), udaru mózgu (10%, a u osób młodych do 29%) oraz powtarzających się niepowodzeń położniczych (20%).

CAPS stanowi schorzenie ultraradkie. Zachorowalność wynosi 1/ 2000 osób. Według danych dostępnych na stronie rejestru tej choroby (pierwszy opis choroby pochodzi z 1992 r.) dotychczas zareportowano 347 pacjentów z CAPS. Natomiast w publikacji Legault 2018 wskazano, iż dotychczas do rejestru wpisano 600 przypadków.

Zespół występuje częściej u kobiet, może wystąpić w każdym wieku, jednak najczęściej dotyka młodych dorosłych (średnia wieku 38 lat).

[Źródło: Szczeklik 2017, https://ontocrf.grupocostaisa.com/en_US/web/caps/global-results, <https://rarediseases.org/rare-diseases/ashersons-syndrome/>, data dostępu: 15.04.2019 r., Legault 2018]

Zgodnie z opinią prof. dr. hab. n. med. Marka Brzosko (Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii), przekazanej w ramach prac nad raportem dotyczącym stosowania leku Kiovig, w czasie 20-letniej obserwacji APS rozwija się u 50-70% chorych w przebiegu tocznia rumieniowatego. U 1% chorych na APS występuje katastrofalny zespół antyfosfolipidowy.

Etiologia i patogeneza

Etiologia nie jest znana. Według Bronowicz 2010 katastrofalny zespół antyfosfolipidowy stanowi prawdopodobnie pierwotne zaburzenie autoimmunologiczne, w którego przebiegu stwierdza się wysokie miano przeciwciał antyfosfolipidowych.

W publikacji Majdan 2013 wskazano, iż w połowie przypadków CAPS można zidentyfikować czynniki wywołujące, najczęściej infekcyjne. Szczeklik 2017 jako czynniki wywołujące wskazuje: zakażenia, zabiegi chirurgiczne, odstawienie leków przeciwkrzepliwych, nieterapeutyczny INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany), leki, urazy i stres.

[Źródło: Szczeklik 2017, Bronowicz 2010, Majdan 2013]

Obraz kliniczny i przebieg naturalny

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.

W badaniach laboratoryjnych często stwierdza się znaczną małopłytkowość, niedokrwistość hemolityczną oraz cechy aktywacji układu krzepnięcia (wymaga różnicowania z zakrzepową płamicą małopłytkową, zespołem hemolityczno-mocznicowym, sepsą i rozsianym krzepnięciem wewnątrznaczyniowym [DIC]).

[Źródło: Szczeklik 2017]

Kryteria klasyfikacyjne i rozpoznanie

W tabeli poniżej zaprezentowano kryteria kwalifikacyjne CAPS.

Tabela 1. Kryteria katastrofalnego zespołu antyfosfolipidowego (CAPS)

Kryteria katastrofalnego zespołu antyfosfolipidowego (CAPS)
1. Zajęcie minimum 3 narządów, układów i/lub tkanek (zwykle udokumentowane w badaniu obrazowym; zajęcie nerek to wzrost kreatyninemii o 50%, ciężkie nadciśnienie tętnicze lub białkomocz) 2. Rozwój wszystkich objawów jednocześnie lub kolejno maksymalnie w ciągu tygodnia 3. Potwierdzenie histopatologiczne zamknięcia małych naczyń w przynajmniej jednym narządzie lub tkance (konieczne jest stwierdzenie zakrzepicy; może współistnieć zapalenie naczyń) 4. Potwierdzenie badaniami laboratoryjnymi obecności przeciwciał antyfosfolipidowych (APLA) w surowicy (2-krotnie w odstępie > 12 tygodni)
Pewny CAPS: Spełnione są wszystkie 4 kryteria
Prawdopodobny CAPS: <ul style="list-style-type: none"> • Spełnione kryteria 2., 3. i 4., ale potwierdzone zajęcie jedynie dwóch narządów i/lub układów • Spełnione kryteria 1., 2. i 3., ale bez potwierdzonej obecności APLA w surowicy* • Spełnione kryteria 1., 2. i 4., • Spełnione kryteria 1., 3. i 4., przy czym rozwój wszystkich objawów w okresie od tygodnia do 1 miesiąca

[Źródło: OT.422.20.2018, Szczeklik 2016, Ostanek 2016, Cervera 2018]

Leczenie i cele leczenia

Katastrofalny zespół antyfosfolipidowy jest stanem zagrażającym życiu i wymaga agresywnego leczenia, najlepiej w warunkach oddziału intensywnej opieki medycznej.

Leczenie powinno obejmować eliminację prawdopodobnego czynnika sprawczego, np. antybiotykoterapię w przypadku infekcji bakteryjnej, skuteczne postępowanie przeciwzakrzepowe, glikokortykoterapię, podanie immunoglobulin *i.v.* i/lub przeprowadzenie zabiegów plazmaferezy oraz leczenie objawowe (leczenie w ramach oddziału intensywnej terapii, leczenie nerkozastępcze, leczenie nadciśnienia i wspomaganie oddychania).

W leczeniu CAPS zaleca się:

- stosowanie heparyny niefrakcjonowanej (*unfractionated heparin* – UFH): 80 j.m./kg mc. lub 500 j.m. w bolusie, a następnie 18 j.m./kg mc. na godzinę w pompie,
- glikokortykosteroidy, np. metyloprednizolon, zaleca się w dawce 1000 mg/dobę *i.v.* przez 3–5 dni, a następnie 1–2 mg/kg mc. na dobę,
- dożylnie immunoglobuliny – w dawce 0,4 g/kg mc. na dobę przez 4–5 dni,
- u chorych ze współistniejącym toczeniem rumieniowatym układowym zaleca się stosowanie cyklofosfamidu,
- rituksymab (stosowany z dobrym skutkiem u chorych z CAPS opornym na leczenie, z ciężką trombocytopenią i niedokrwistością autoimmunologiczną).

[Źródło: OT.422.20.2018, Majdan 2013, Szczeklik 2016]

Rokowanie

Zgodnie z opinią prof. dr. hab. Marka Brzosko, przekazaną w ramach prac nad raportem OT.422.20.2018, śmiertelność w katastrofalnym zespole antyfosfolipidowym wynosi 50%, natomiast w przypadku uzyskania remisji u chorych na CAPS większość chorych w niej pozostaje. Nawroty choroby są rzadkie.

Według opinii prof. dr. hab. Marii Majdan, rokowanie w CAPS jest złe – śmiertelność dochodzi do 20%, a po przebyciu choroby może dojść do trwałego uszkodzenia nerek, serca, płuc, CUN.

Zgodnie z publikacją Majdan 2013 po zastosowaniu terapii zgodnej z nowymi wytycznymi śmiertelność pacjentów zmniejszyła się do 30%.

Według danych dostępnych na stronie europejskiego rejestru CAPS 144 spośród 347 (41,5%) zmarło.

W Szczeklik 2016 wskazano, iż najskuteczniejsze leczenie obejmuje stosowanie heparyny w dawkach leczniczych, dużych dawek GKS, plazmaferezy lub dożylnych wlewów immunoglobulin oraz w przypadku podejrzenia istnienia związku pomiędzy objawami a zakażeniem – antybiotyków o szerokim spektrum działania. W tak leczonych przypadkach szansa przeżycia przekracza 60%.

[Źródło: OT.422.20.2018, Szczeklik 2016, Majdan 2013]

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. Charakterystyka produktu leczniczego MabThera

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	MabThera, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, fiołki 100 mg, 16 fiołek MabThera, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, fiołki 500 mg, 4 fiołki
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	L01XC02 Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Substancja czynna	Rituximab
Wnioskowane wskazanie	Katastrofalny zespół antyfosfolipidowy (ICD-10: M35.8)
Dawkowanie*	900 mg/ 1 x w tyg.
Droga podania	Dożylna
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	4 tyg.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	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 w >95% przypadków wszystkich chłoniaków niezłośliwych (NHL) z komórek B. Antygen CD20 występuje zarówno na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B, lecz nie występuje na hematopoetycznych komórkach pnia, na wczesnych limfocytach pro-B, na prawidłowych komórkach plazmatycznych, ani na komórkach innych zdrowych tkanek. 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 poprzez domenę Fc uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Do prawdopodobnych mechanizmów lizy komórek należy cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza (CDC), związana z przyłączeniem składnika C1q, oraz cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ADCC), której mediatorami jest jeden lub kilka rodzajów receptorów Fcy, znajdujących się na powierzchni granulocytów, makrofagów i limfocytów NK. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygeny CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.

Źródło: ChPL MabThera,

*zlecenie MZ

W zleceniu MZ założono, iż terapia lekiem Mabthera będzie trwała 4 tyg., a pacjent będzie otrzymywał 900 mg leku tygodniowo. Prof. Brzosko wskazał natomiast, iż dawka rytuksymabu podawana przez 4 tygodnie, co tydzień powinna wynosić 375 mg/m² lub co dwa tygodnie po 1000 mg, natomiast prof. Majdan, że lek powinien być podawany w jednym cyklu do maksymalnie 2 g w ciągu 4 tygodni, a dawkowanie leku jest zależne od wydolności nerek chorego i jego stanu ogólnego. Również w badaniu włączonym do analizy

klinicznej u pacjentów stosowano przede wszystkim dawki leków wskazane przez ekspertów. W związku z powyższym istnieje konieczność rozważenia odmiennego dawkowania leku niż podany w zleceniu MZ.

W ChPL MabThera zawarto informację, że rytuksymab powinien być podawany pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym stale dostępny jest sprzęt i leki niezbędne do prowadzenia resuscytacji. Zaznaczono także, że przed każdym podaniem produktu MabThera należy podać premedykację w postaci leku przeciwgorączkowego i przeciwhistaminowego (np. paracetamol i difenhydramina).

Oprócz analizowanych w ramach zlecenia prezentacji leku o stężeniu substancji czynnej 10 mg/ml, o mocy 100 mg i 500 mg zarejestrowane są jeszcze dwa. W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie zarejestrowane prezentacje produktu Mabthera. Trzy z prezentacji leku Mabthera o mocy 100, 500 i 1400 mg są obecnie refundowane w Polsce w ramach programów lekowych i chemioterapii.

Tabela 3. Zarejestrowane prezentacje produktu MabThera

Nazwa (własna)	Moc	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Zawartość (stężenie)	Wielkość opakowania
MabThera	100 mg	05909990418817	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Podanie dożylnie	10 ml (10 mg/ml)	2 fio ki
	500 mg	05909990418824			50 ml (10 mg/ml)	1 fiolka
	1400 mg	05902768001099	Roztwór do wstrzykiwań	Podanie podskórne	11,7 ml (120 mg/ml)	1 fiolka
	1600 mg	-			13,4 ml (120 mg/ml)	1 fiolka

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Mabthera]

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia: 2 czerwca 1998, EMA Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 czerwca 2008
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Chłoniaki niezaiamicze Przewlekła białaczka limfocytowa Reumatoidalne zapalenie stawów Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

Źródło: ChPL MabThera

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000165/human_med_000897.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano opinię od 2 ekspertów klinicznych.

Z oceny stanu przed i po zastosowaniu leczenia produktem Mabthera dokonanej przez prof. Marię Majdan wynika, iż stan pacjentów ulega całkowitej poprawie we wszystkich analizowanych aspektach. Według prof. Marka Brzosko stan pacjentów ulega poprawie we wszystkich analizowanych elementach, oprócz bólu i dyskomfortu. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 5. Opinia eksperta – stan „przed” i „po” zastosowaniu leczenia

Uzyskany stan		Ekspert	Prof. dr hab. Marek Brzosko Konsultant Krajowy w dziedzinie Reumatologii		Prof. dr hab. Maria Majdan Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Reumatologii	
			stan przed leczeniem	stan po leczeniu	stan przed leczeniem	stan po leczeniu
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem	-	-	-	X	
	Jakieś problemy z chodzeniem	-	X	-	-	
	Brak możliwości chodzenia	X	-	X	-	
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką	-	-	-	X	
	Jakieś problemy z samoopieką	-	X	-	-	
	Brak możliwości mycia lub ubierania się	X	-	X	-	
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności	-	-	-	X	
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	-	X	-	-	
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności	X	-	X	-	
Ból/dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu	-	-	-	X	
	Umiarkowany ból lub dyskomfort	X	X	X	-	
	Krańcowy ból lub dyskomfort	-	-	-	-	
Niepokój/przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia	-	-	-	X	
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie	-	X	X	-	
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie	X	-	X	-	

Prof. Marek Brzosko w odniesieniu do najbardziej dotkliwych dla pacjentów konsekwencji choroby wskazał, iż w *katastrofalnym zespole antyfosfolipidowym występuje szybkie zajęcie wielu narządów (przynajmniej*

trzech), zamknięcie wielu naczyń. Wystąpienie udaru niedokrwinnego lub wad zastawkowych jest odpowiedzialne za przedwczesny zgon, obniżenie jakości życia i niezdolność do pracy. Natomiast w przypadku uzyskania remisji u chorych na ten zespół większość chorych pozostaje w remisji. Nawroty choroby są rzadkie. Niestety w zespole antyfosfolipidowym część zmian ma charakter stały. Najczęściej zajętymi narządami są nerki (73%), płuca (60%), centralny układ nerwowy (56%), serce (50%).

Skutki następstw choroby wskazane przez ekspertów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia¹

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Ekspert Prof. dr hab. Marek Brzosko Konsultant Krajowy w dziedzinie Reumatologii	Prof. dr hab. Maria Majdan Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Reumatologii
Przedwczesny zgon	X	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X	X
Niezdolność do pracy	X	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X	X
Obniżenie jakości życia	X	X

Prof. Marek Brzosko jako uzasadnienie dla określonych skutków następstw choroby wskazał, iż *wystąpienie udaru niedokrwinnego lub wad zastawkowych jest odpowiedzialne za przedwczesny zgon, obniżenie jakości życia i niezdolność do pracy*, natomiast prof. Maria Majdan, że jest to *choroba ciężka, zagrażająca życiu o niepewnych rokowaniach*.

Prof. Marek Brzosko w zakresie oceny skuteczności praktycznej zaznaczył, iż brak jest randomizowanych badań klinicznych oceniających stosowanie rytuksymabu. Niemniej *opisy przypadków leczonych rytuksymabem są zachęcające*. Ekspert zaznaczył również, że wnioskowana technologia medyczna jest ratująca życie i prowadzi do poprawy stanu zdrowia oraz zapobiega przedwczesnemu zgonowi.

Prof. Maria Majdan wskazała, że nie ma dowodów naukowych oceniających skuteczność praktyczną przedmiotowej technologii, a *CAPS to choroba rzadka, której terapia jest zindywidualizowana ze względu na ciężki stan kliniczny. Skuteczność terapii ratującej życie jest trudna do oceny – w wielu wypadkach (case reports) opisywano skuteczność terapii rytuksymabem*.

Tabela 7. Istotność wnioskowanej technologii medycznej

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Ekspert Prof. dr hab. Marek Brzosko Konsultant Krajowy w dziedzinie Reumatologii	Prof. dr hab. Maria Majdan Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Reumatologii
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	-	X
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	X	X
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	X	X
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	-	-

Jako uzasadnienie dla istotności wnioskowanej technologii prof. Brzosko wskazał, iż *śmiertelność w katastrofalnym zespole antyfosfolipidowym wynosi około 50%*. Rytuksymab natomiast zmniejsza śmiertelność. Prof. Majdan wskazała, że jest to *choroba ciężka zagrażająca zdrowiu, o niepewnym rokowaniu*.

¹Wg Ustawy o świadczeniach

6. Analiza kliniczna

6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania rytuksymabu we wnioskowanym wskazaniu, przeszukano medyczne bazy danych: Medline, Embase, Cochrane Library oraz rejestr badań klinicznych: clinicaltrials.gov. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 15.04.2019 r. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 12.1. Selekcję badań wykonywało 2 analityków pracujących niezależnie. Przegląd prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu (100% zgodności).

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania.

Populacja: pacjenci z katastrofalnym zespołem antyfosfolipidowym (CAPS).

Interwencja: rytuksymab (Mabthera).

Komparator: nie ograniczono.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne; serie przypadków obejmujące co najmniej 5 pacjentów. Zdecydowano, iż w przypadku odnalezienia większej liczby dowodów do analizy kwalifikowane będą badania z najwyższego stopnia dowodów naukowych.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji.

6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 badanie retrospektywne Berman 2013, w którym przeprowadzono przegląd międzynarodowego rejestru pacjentów z CAPS, w celu odnalezienia pacjentów, u których w terapii zastosowano rytuksymab. U analizowanych pacjentów, rytuksymab stosowany był zarówno w pierwszej linii leczenia, jak i po niepowodzeniu uprzedniej terapii. W związku charakterem przedmiotowego zlecenia, tj. ratunkowego dostępu leku, po wykorzystaniu dostępnych opcji terapeutycznych poniżej przedstawiono wyniki dla zastosowania rytuksymabu w kolejnych linach leczenia.

6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Tabela 8. Charakterystyka badania włączonego do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Berman 2013 <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji	Badanie opisowe, retrospektywny przegląd międzynarodowego rejestru pacjentów z CAPS (Catastrophic APS Registry) Cel badania: analiza oraz opis objawów klinicznych, parametrów laboratoryjnych oraz wyników leczenia pacjentów, u których zastosowano rytuksymab w terapii CAPS. <u>Interwencja:</u> Rytuksymab (w różnych	<u>Główne kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z katastrofalnym zespołem antyfosfolipidowym leczenia rytuksymabem <u>Liczba pacjentów:</u> <ul style="list-style-type: none"> 12, 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* 8, u których rytuksymab stosowano jako terapię I rzutu w terapii 	<ul style="list-style-type: none"> Liczba zgonów Ustąpienie objawów Parametry laboratoryjne

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	schematach dawkowania) Najczęściej stosowane dawki: <ul style="list-style-type: none"> • 1000 mg/ dwa tygodnie – 2 podania • 375 mg/m²/ tydzień – 4 podania <u>Okres obserwacji (mediana):</u> <ul style="list-style-type: none"> • 9,5 mies. (zakres: 1 – 36) • Czas trwania leczenia rytuksymabem – 2 – 4 tyg. <u>Dodatkowe terapie:</u> U większości pacjentów stosowano terapię skojarzoną (m.in. leki przeciwzakrzepowe, kortykosteroidy, plazmaferezę, dożylną immunoglobulinę)	skojarzonej. Ogółem 20 pacjentów; Wiek, w jakim zdiagnozowano CAPS (średnia w latach): 38,7 (±17,3)	

*populacja uwzględniona w analizie wyników
 Skrót: CAPS – Katastroficzny zespół antyfosfolipidowy

6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy

Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia analizy oraz włączonego badania Berman 2013:

- nie odnaleziono RCT dotyczących ocenianej technologii medycznej, ani też innych badań kliniczno-kontrolnych
- wyniki skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu przedstawiono na podstawie badania z niższego poziomu wiarygodności, tj. badania opisowego Berman 2013, w którym przeprowadzono retrospektywną analizę wyników poszczególnych pacjentów ujętych w rejestrze CAPS;
- w badaniu Berman 2013 rytuksymab zastosowano w różnych liniach leczenia. Liczba pacjentów, u których rytuksymab stosowany był po niepowodzeniu uprzedniej terapii była niewielka – 12 pacjentów;
- rytuksymab u większości pacjentów stosowany był w terapii skojarzonej, w tym m.in. z lekami immunosupresyjnymi. W związku z powyższym wnioskowanie o realnej skuteczności rytuksymabu obarczone jest niepewnością;
- w badaniu Berman 2013 u poszczególnych pacjentów stosowano różne dawki rytuksymabu i różne schematy dawkowania, stąd trudno jest określić optymalny sposób leczenia tym lekiem;
- nie odnaleziono badań, w których bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię z komparatorem, tj. najlepszą terapią wspomagającą.

6.3. Wyniki

6.3.1. Analiza skuteczności

Berman 2013

Ustąpienie objawów epizodu CAPS odnotowano u 8/12 pacjentów. U 1/12 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. 1/12 pacjentów w momencie przygotowywania opracowania przebywał na oddziale intensywnej terapii w związku z pogorszeniem czynności serca i martwicą skóry (wynik z 2 miesięcznego okresu obserwacji).

6.3.2. Analiza bezpieczeństwa

Zgony

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

Zdarzenia niepożądane

W badaniu nie oceniano występowania zdarzeń niepożądanych.

6.3.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

ChPL Mabthera

U pacjentów leczonych produktem Mabthera były raportowane bardzo rzadkie przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) zakończone zgonem. Pacjenci muszą być regularnie monitorowani pod kątem nowych lub nasilających się objawów neurologicznych lub pojawienia się objawów wskazujących na wystąpienie PML.

W okresie po wprowadzeniu do obrotu produktu Mabthera w postaci podawanej dożylnie zgłaszano ciężkie, prowadzące do zgonu reakcje na wlew, które występowały w ciągu 30 minut do 2 godzin od rozpoczęcia podawania pierwszego wlewu dożylnego produktu Mabthera.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej terapii na podstawie ChPL Mabthera przedstawiono poniżej. Ograniczono się do przedstawienia działań niepożądanych występujących bardzo często i często. W ChPL do określenia częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację: bardzo często $\geq 1/10$, często od $\geq 1/100$ do $< 1/10$.

Tabela 15. Działania niepożądane zgłaszane w zbiorczej populacji objętej oceną bezpieczeństwa, otrzymującej produkt leczniczy Mabthera

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, zapalenie oskrzeli
	Często	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**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	neutropenia, leukopenia, neutropenia z gorączką, trombocytopenia
	Często	niedokrwistość, niedokrwistość aplastyczna, granulocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo często	działania niepożądane związane z wlewem, obrzęk naczyniowo-ruchowy
	Często	nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	hiperglikemia, zmniejszenie masy ciała, obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy, zwiększenie LDH, hipokalcemia
Zaburzenia układu nerwowego	Często	parestezje, osłabienie czucia, pobudzenie, bezsenność, rozszerzenie naczyń, zawroty głowy, niepokój
Zaburzenia oka	Często	zaburzenia łzawienia, zapalenie spojówek
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	szumy uszne, ból ucha
Zaburzenia serca	Często	zawał serca*, arytmia, migotanie przedsionków, tachykardia, zaburzenia serca
Zaburzenia naczyniowe	Często	nadciśnienie, hipotonia ortostatyczna, niskie ciśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	skurcz oskrzeli, choroby układu oddechowego, ból w klatce piersiowej, duszność, wzmożony kaszel, nieżyt nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	nudności
	Często	wymioty, biegunka, ból brzucha, zaburzenia połykania, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, dyspepsja, jadłowstręt, podrażnienie gardła
Zaburzenia skóry i tkanki	Bardzo często	świąd, wysypka, łysienie

podskórnej	Często	pokrzywka, potliwość, poty nocne, choroby skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	wzmoczone napięcie mięśniowe, bóle mięśniowe, bóle stawów, ból pleców, ból szyi, ból
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy
	Często	ból w obrębie guza, zaczerwienienie, złe samopoczucie, zespół przeziębienia, zmęczenie, dreszcze, niewydolność wielonarządowa
Badania diagnostyczne	Bardzo często	obniżony poziom IgG

*obserwowane głównie u pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami serca i (lub) po wcześniejszej kardiotoksycznej chemioterapii; były najczęściej związane z działaniami niepożądanymi spowodowanymi wlewem

**w tym reaktywacje oraz pierwotne zakażenia; najczęściej spowodowane zastosowaniem schematu R-FC w u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem PBL

EMA

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących rytuksymabu.

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management/prac-recommendations-safety-signals#list-of-safety-signals-discussed-since-september-2012-section>, data dostępu 19.04.2019 r.

URPL

Odnaleziono 2 komunikaty dotyczące bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu na stronie URPL. Ostatni komunikat z 8.11.2013 r. dotyczył wykonywania badań przesiewowych w kierunku zakażenia HBV u wszystkich pacjentów, u których planuje się rozpoczęcie terapii lekiem MabThera (rytuksymab). W komunikacie zawarto informację, że każdy pacjent przed rozpoczęciem leczenia lekiem MabThera powinien być poddany badaniu przesiewowemu w kierunku wirusowego zapalenia wątroby, a także 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. Pacjenci ci powinni być monitorowani i poddani ścisłej obserwacji zgodnie z lokalnymi standardami, w celu zapobiegania reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.

Komunikat z 5.08.2011 r. dotyczył reakcji na wlew dożylny rytuksymabu. Zawarto w nim informację, 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. W związku z tym na 30 minut przed rozpoczęciem wlewu dożylnego produktu Mabthera, pacjenta należy poddać premedykacji 100 mg metyloprednizolonu. 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.

FDA

Odnaleziono komunikat z 25.09.2013 r. ws. nowych zaleceń dotyczących 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.

WHO

Na stronie WHO UMC (WHO Uppsala Monitoring Centre) przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess 19 kwietnia 2019 r. analitycy Agencji odnaleźli dane na temat 69 468 reakcji niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia rytuksymabem (Mabthera). Większość zdarzeń dotyczyła: zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (22 040) oraz zakażeń i zarażeń (15 358), a także zaburzeń krwi i układu chłonnego (11 248).

Tabela 9. Zestawienie liczby działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego Mabthera wg WHO

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	22 040
Zakażenia i zarażenia	15 358
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	8 130
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	10 170
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	6 088
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	9 366
Zaburzenia układu nerwowego	8 449
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	4 855
Nieprawidłowości w wynikach badań	8 753
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	11 157
Kwestie związane z produktem	150
Zaburzenia psychiczne	2 078
Zaburzenia naczyń	6 065
Chirurgiczne i medyczne zabiegi	581
Zaburzenia serca	4 529
Choroby oczu	1 534
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2 772
Zaburzenia układu immunologicznego	4 248
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	2 229
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	11 248
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1 411
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	422
Zaburzenia w czasie ciąży, porożu i okresu okołoporodowego	317
Zaburzenia ucha i błędnika	625
Funkcjonowanie społeczne	238
Zaburzenia endokrynologiczne	268
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	170

Źródło: baza Vigiaccess (<http://www.vigiaccess.org/>), dostęp 19.04.2019 r.

Baza ADRR

Analicy Agencji dokonali również przeszukania bazy zgłoszeń dot. zdarzeń niepożądanych w bazie ADRR 19 kwietnia 2019 r. Odnaleziono informację o 20 595 przypadkach zgłoszeń zdarzeń niepożądanych. Najwięcej zgłaszanych zdarzeń należało do następujących kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (4586), infekcje oraz zarażenia pasożytnicze (4241) oraz zaburzenia oddychania, zaburzenia w obrębie klatki piersiowej i śródpiersia (3839).

6.3.4. Analiza skuteczności i bezpieczeństwo technologii alternatywnych

W Szczeklik 2016 wskazano, iż najskuteczniejsze leczenie obejmuje stosowanie heparyny w dawkach leczniczych, dużych dawek GKS, plazmaferezy lub dożylnych wlewów immunoglobulin oraz w przypadku podejrzenia istnienia związku pomiędzy objawami a zakażeniem – antybiotyków o szerokim spektrum działania. W tak leczonych przypadkach szansa przeżycia przekracza 60%. Niemniej w niniejszym raporcie rozpatrywany jest przypadek, w którym ww. terapie nie są skuteczne i wraz z intensywną opieką medyczną stanowią najlepszą terapię wspomagającą.

7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Mabthera. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Prof. Marek Brzosko w odniesieniu do relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania rytuksymabu w katastrofalnym zespole antyfosfolipidowym podkreślił, iż *ryzyko działań niepożądanych i powikłań po stosowaniu rytuksymabu jest ogólnie znane. W wielu opisanych przypadkach był on lekiem skutecznym, jednak brak jest randomizowanych badań klinicznych w tym zakresie.*

Biorąc pod uwagę znaczną śmiertelność w tym zespole i brak nowych leków do stosowania w tym zespole należy przyjąć, że zastosowanie tego leku przynosi istotne korzyści.

Natomiast prof. Maria Majdan odnośnie stosunku korzyści zdrowotnych do ryzyka wskazała, że *ryzyko jest takie samo jak w każdym leczeniu lekami biologicznymi – korzyści wydają się wyraźnie przewyższać ryzyko.*

8. Konkurencyjność cenowa

Zlecenie MZ dotyczy 1 cyklu leczenia. Koszt terapii według informacji załączonych do zlecenia MZ obejmuje podanie dwóch prezentacji produktu Mabthera:

- 4 fiolek leku o mocy 500 mg (██████████),
- 16 fiolek w dawce 100 mg (██████████).

Jako terapię alternatywną w stosunku do rytuksymabu przyjęto najlepszą terapię wspomagającą.

W ramach niniejszego raportu przedstawiono obliczenia dla wariantu ceny leku Mabthera oszacowanej na podstawie zlecenia MZ i danych DGL. Ceny proponowane w zleceniu są ██████████

██████████ (CZN leków według danych DGL: 500 mg – 4172,78 zł netto; 100 mg – 1669,20 zł netto).

Koszt analizowanej terapii dla 1 pacjenta przy zakładanym dawkowaniu i koszcie wg zlecenia MZ wyniesie ok ██████████ brutto, natomiast przy przyjęciu kosztów na podstawie danych DGL koszt ten wyniesie 34,1 tys. zł.

Należy zauważyć, iż przy przyjęciu dawkowania rytuksymabu na podstawie najczęściej stosowanego sposobu dawkowania opisanego w publikacji Berman 2013 (1000 mg/ 2 tygodnie – 2 podania), koszty leczenia pacjentów byłyby niższe.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe koszty terapii rytuksymabem.

Tabela 10. Koszty terapii rytuksymabem, wg cen na podstawie zlecenia MZ

Dane kosztowe	Mabthera (rytuksymab) [zł brutto]					
	Koszt i dawkowanie wg zlecenia MZ		Koszt wg zlecenia MZ, dawkowanie Berman 2013	Koszt według danych DGL [^] i dawkowanie wg zlecenia MZ		Koszt wg DGL [^] , dawkowanie Berman 2013
	1 opakowanie (2 fioleki) po 100 mg	1 opakowanie (1 fiołka) 500 mg	1 opakowanie (1 fiołka) 500 mg	1 opakowanie (2 fioleki) po 100 mg	1 opakowanie (1 fiołka) 500 mg	1 opakowanie (1 fiołka) 500 mg
Koszt opakowania (CHB)	██████████	██████████	██████████	1892,87	4731,93	4731,93
Koszt analizowanej terapii (1 cykl leczenia/ 1 miesiąc)	Podanie 16 fiolek (8 opakowań)	Podanie 4 fiolek (4 opakowania)	Podanie 4 fiolek (4 opakowania)	Podanie 16 fiolek (8 opakowań)	Podanie 4 fiolek (4 opakowania)	Podanie 4 fiolek (4 opakowania)
	██████████	██████████	██████████	15 142,95	18 927,73	18 927,73
Razem	██████████		██████████	34 070,67		18 927,73

*cena hurtowa brutto; CHB – cena hurtowa brutto

[^]cenę zbytu netto leków oszacowano na podstawie danych DGL za okres styczeń-grudzień 2018 r.

Do ograniczeń oszacowań konkurencyjności cenowej należą:

- przyjęcie dawkowania leku na podstawie zlecenia MZ i badania retrospektywnego Berman 2013, ze względu na brak określonego dawkowania w wytycznych klinicznych.

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

Wg opinii eksperta klinicznego, prof. dr hab. Marka Brzosko, Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii, liczebność chorych na katastrofalny zespół antyfosfolipidowy określa się na <1% chorych na zespół antyfosfolipidowy, którego chorobowość wynosi 40-50 na 100 000/ rok. Biorąc pod uwagę liczebność populacji Polski na podstawie Rocznika Demograficznego GUS z 2018 r. (38 433 558 osób) można oszacować, iż takich chorych może być rocznie w Polsce około 173 (153 –192). Oszacowania te wydają się nie być wiarygodne mając na uwadze fakt, iż dotychczas w rejestrze European Forum on Antiphospholipid Antibodies (CAPS Registry) zarejestrowanych jest, według różnych źródeł, około 500 – 600 chorych z tym zespołem.

Według szacunków prof. Marii Majdan liczba pacjentów z katastrofalnym zespołem antyfosfolipidowym wynosi do 10 przypadków rocznie.

W związku z brakiem pewnego źródła danych dotyczących liczebności populacji oraz rozbieżnościami pomiędzy opinią prof. Marii Majdan i oszacowaniami przeprowadzonymi na podstawie opinii prof. Marka Brzosko przeprowadzono dodatkowe oszacowanie na podstawie danych z rejestru CAPS przyjmując poniższe założenia:

- europejski rejestr CAPS istnieje od 18 lat (powstał w 2000 r.),
- średnia liczba zgłoszonych do rejestru chorych wynosi 550 (500 – 600)

Biorąc pod uwagę powyższe dane rocznie do rejestru zgłaszanych jest średnio 31 pacjentów.

Tym samym do rejestru rocznie zgłaszanych jest 31 pacjentów z terenu całej Europy (liczebność populacji Unii Europejskiej (28 krajów) według danych Eurostat: 512 379 225 osób), oszacowano, iż rocznie w Polsce, której populacja obejmuje 38 433 558 osób będzie zgłaszanych 2 pacjentów z CAPS.

Biorąc pod uwagę opinię eksperta prof. Marka Brzosko, w której wskazano: *ponieważ katastrofalny zespół antyfosfolipidowy często kończy się zgonem należy się liczyć, że u większości chorych lek ten będzie stosowany*, przyjęto, iż 2 pacjentów rocznie będzie kwalifikowanych do terapii rytuksymabem w ramach RDTL. Jednocześnie dokonano oszacowań kosztów terapii na podstawie liczebności populacji określonej przez prof. Marię Majdan (10 chorych rocznie).

Czas trwania terapii i dawkowanie leku Mabthera przyjęto na podstawie zlecenia MZ, natomiast koszty oszacowano na podstawie danych ze zlecenia i danych DGL.

Terapia według informacji zawartych w zleceniu MZ obejmuje podanie 4 fiolek leku (4 opakowania) w dawce 500 mg oraz 16 fiolek (8 opakowań) leku w dawce 100 mg.

Przy założeniu, że pacjenci z populacji docelowej będą leczeni przez 1 miesiąc, koszt terapii rytuksymabem nowo-zdiagnozowanych chorych dla płatnika publicznego wyniesie w zależności od przyjętej liczebności populacji (2 –10 pacjentów) od ok. [redacted] przy przyjęciu cen leków na podstawie zlecenia MZ i od ok. 68,1 tys. do 340,7 tys. zł przy przyjęciu cen leków na podstawie danych DGL.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Wpływ na budżet płatnika publicznego terapii lekiem Mabthera

Dane kosztowe	Mabthera (rytuksymab)			
	Koszt wg zlecenia MZ (zł)		Koszty wg danych DGL za styczeń – grudzień 2018	
	100 mg	500 mg	100 mg	500 mg
1 pacjent				
Koszt 1-mies. terapii	[redacted]	[redacted]	15 142,95	18 927,73
Razem	[redacted]		34 070,67	
2 pacjentów				

Dane kosztowe	Mabthera (rytuksymab)			
	Koszt wg zlecenia MZ (zł)		Koszty wg danych DGL za styczeń – grudzień 2018	
	100 mg	500 mg	100 mg	500 mg
Koszt 1-mies. terapii	██████	██████	30 285,89	37 855,46
Razem	██████		68 141,35	
10 pacjentów				
Koszt 1-mies. terapii	██████	██████	151 429,50	189 277,30
Razem	██████		340 706,70	

Do ograniczeń oszacowań wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń należą:

- przyjęcie dawkowania leku na podstawie zlecenia MZ;
- oszacowanie populacji docelowej na podstawie danych dotyczących pacjentów zgłoszonych do europejskiego rejestru – CAPS Registry, może wpływać na zaniżenie populacji docelowej.

10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej

Wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/guidance/>);
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- Tripdatabase (<https://www.tripdatabase.com/>);
- strony towarzystw naukowych:
 - The European League Against Rheumatism (https://www.eular.org)
 - Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (<http://www.reumatologia.ptr.net.pl>)
 - American College of Rheumatology (<https://www.rheumatology.org/>)

W dniu 16.04.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania terapeutycznego w katastrofalnym zespole antyfosfolipidowym. Ograniczono się do wytycznych opublikowanych w języku polskim i angielskim.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 opracowania wytycznych klinicznych dotyczących postępowania terapeutycznego w katastrofalnym zespole antyfosfolipidowym. Wśród zalecanych opcji terapeutycznych wymieniane są glikokortykosteroidy, heparyny, plazmafereza i/lub dożylna immunoglobulina, a także **terapię immunosupresyjną, 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.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Wytyczne McMaster RARE-Bestpractices project group 2018 Źródła finansowania: Autorzy zadeklarowali konflikt interesów</p>	<p><u>I linia leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zalecana jest terapia kombinowana z wykorzystaniem glikokortykoidów, heparyny i plazmaferezy lub dożylnych immunoglobulin (<i>rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów</i>) • stosowanie terapeutycznych dawek antykoagulantów, zwłaszcza heparyny niefrakcjonowanej (<i>rekomendacja silna, bardzo niska jakość dowodów</i>) • stosowanie plazmaferezy (<i>rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów</i>) • stosowanie immunoglobulin dożylnych (<i>rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów</i>) • stosowanie leków przeciwplatekcyjnych jako terapii dodatkowej (<i>rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów</i>); u pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia antykoagulacyjnego innymi niż krwawienia, rekomenduje się stosowanie substancji przeciwplatekcyjnych jako alternatywy (<i>rekomendacja silna, bardzo niska jakość dowodów</i>) • nie zaleca się stosowania rytuksymabu (<i>rekomendacja warunkowa, bardzo niska jakość dowodów</i>) – ze względu na niewielką liczbę pacjentów z CAPS, którzy byli leczeni rytuksymabem, niepewność związaną z długofalowymi konsekwencjami oraz kosztem terapii. Jednakże, wielu członków Panelu zaleca stosowanie rytuksymabu u pacjentów z oporną postacią choroby. Paneliści uznają stosowanie rytuksymabu za zasadne u pacjentów z trombocytopenią. • nie zaleca się stosowania glikokortykosteroidów w monoterapii, zaleca się stosowanie ich w połączeniu z innymi lekami.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>SHARE 2017 Europa <u>Źródła finansowania:</u> b.d. autorzy nie zadeklarowali konfliktu interesów</p>	<p><u>Rekomendacje dotyczące leczenia dzieci z katastroficznym zespołem antyfosfolipidowym (ang. <i>catastrophic antiphospholipid syndrome</i>, CAPS)</u></p> <p>Wytyczne wskazują, iż w leczeniu pacjentów z dziecięcym CAPS można rozważyć zastosowanie: antykoagulantów, kortykosteroidów, a także wymianę osocza z lub bez podawania dożylnie immunoglobulin (poziom dowodów: 3; stopień: C; zgodność ekspertów: 100%). Ponadto, u tych pacjentów można zastosować rytuksymab lub inną terapię immunosupresyjną (poziom dowodów: 3; stopień: C/D; zgodność ekspertów: 100%).</p> <p>Autorzy wytycznych podkreślają, iż aktualnie jest zbyt mało dowodów pozwalających stosować leczenie antyagregacyjne w ramach rutynowego postępowania u pediatrycznych pacjentów z CAPS (poziom dowodów: 4; stopień: D; zgodność ekspertów: 100%).</p> <p><u>Poziomy dowodów (dot. leczenia):</u> 1A: metaanaliza badań RCT; 1B: badania RCT; 2A: nierandomizowane badania z grupą kontrolną; 2B: badania quasi-eksperymentalne; 3: badania opisowe; 4: opinie ekspertów.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> A: w oparciu o dowody poziomu 1; B: w oparciu o dowody poziomu 2 lub ekstrapolowane z dowodów poziomu 1; C: w oparciu o dowody poziomu 3 lub ekstrapolowane z dowodów poziomu 1 lub 2; D: w oparciu o dowody poziomu 4 lub ekstrapolowane z dowodów poziomu 3 lub 4.</p> <p><u>Zgodność ekspertów:</u> odsetek ekspertów, którzy opowiedzieli się za danym stanowiskiem podczas ostatecznego głosowania na posiedzeniu ekspertów.</p>

Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych AOTMiT, dotyczące terapii stosowanych u pacjentów z katastrofalnym zespołem antyfosfolipidowym (ICD-10: M35.8) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Przegląd interwencji stosowanych w ocenianym wskazaniu wg ekspertów klinicznych

Ekspert Technologia	Prof. dr hab. Marek Brzozko Konsultant Krajowy w dziedzinie Reumatologii	Prof. dr hab. Maria Majdan Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Reumatologii
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w ocenianym wskazaniu	Kwas acetylosalicylowy, heparyna niskocząsteczkowa, glikokortykosteroidy, plazmafereza, immunoglobuliny dożylnie, jeżeli występuje zakażenie antybiotyk, w niektórych sytuacjach stosuje się cyklofosfamid (u chorych na wtórny zespół antyfosfolipidowy w przebiegu toczenia rumieniowatego układowego).	W leczeniu stosuje się: systemową antykoagulację, mega dawki glikokortykosteroidów, immunosupresję- cyklofosfamid, wlewy immunoglobulin, w razie potrzeby terapię nerkozastępczą, wspomaganą oddychanie, antybiotykoterapię.
Najtańsza technologia stosowana obecnie w Polsce w ocenianym wskazaniu	Powyżej wymienione technologie z wyjątkiem plazmaferez.	Mega dawki glikokortykosteroidów, cyklofosfamid dożylnie, antykoagulacja.
Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce w ocenianym wskazaniu	Odpowiedź jak wyżej. Zazwyczaj stosuje się wszystkie leki równocześnie. Ich stosowanie odpowiada za zmniejszenie śmiertelności do 30%.	<p>Terapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Systemowa antykoagulacja • Usunięcie potencjalnych przyczyn • Mega dawki we wlewach metylprednisolonu • Wymiana osocza • Immunoglobuliny dożylnie • Blokada komplementu – eculizumab niezarejestrowane terapie najcięższych stanów • Rytuksymab- niezarejestrowany – terapia najcięższych stanów
Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce w ocenianym wskazaniu	Odpowiedź jak wyżej.	<ul style="list-style-type: none"> • Systemowa antykoagulacja • Mega dawki GKS • Wlewy cyklofosfamidu • Immunoglobuliny dożylnie • Plazmafereza • Off label Rytuksymab

Prof. Brzosko wskazał ponadto, iż *nie ma aktualnie innych sposobów leczenia katastrofalnego zespołu antyfosfolipidowego. Rytuksymab można włączyć na początku leczenia u chorych z mikroangiopatyczną niedokrwistością hemolityczną lub w przypadku przeciwwskazań do antykoagulacji oraz u chorych opornych na stosowane leczenie. Jeżeli zajętymi narządami są serce i/ lub mózg można także stosować rytuksymab. Skutecznym lekiem jest też ekulizumab.*

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

W wytycznych odnoszących się do populacji osób dorosłych wskazano, iż rytuksymab może być stosowany jedynie w przypadku pacjentów z oporną postacią choroby. Jako formy terapii zalecane w pierwszej linii leczenia wskazano glikokortykosteroidy, heparyny, plazmaferezy, dożylnie immunoglobuliny. W niniejszym raporcie rozpatrywana jest sytuacja, w której wszystkie ww. technologie i interwencje, zostały zastosowane i są refundowane, stąd nie mogą stanowić komparatora dla ocenianej interwencji. W wytycznych dotyczących populacji pediatrycznej oprócz ww. opcji leczenia wymieniono również możliwość stosowania rytuksymabu lub innej terapii immunosupresyjnej. Nie wskazano jednak dokładnie, jakie leki immunosupresyjne mogłyby być stosowane w tej grupie pacjentów.

Eksperti wskazali także możliwość terapii ekulizumabem, który wg prof. Marii Majdan może być stosowany w terapii najcięższych stanów. Należy jednak zauważyć, iż ekulizumab w odróżnieniu od rytuksymabu nie jest wymieniany w wytycznych postępowania klinicznego. Co więcej w artykule poglądowym Cervera 2018, w którym przedstawiono proponowany algorytm leczenia katastrofalnego zespołu antyfosfolipidowego ekulizumab wskazywany jest jako kolejna linia leczenia po nieskuteczności terapii złożonej z heparyn, glikokortykosteroidów w dawce 0,5 mg/kg i rytuksymabu w połączeniu z plazmaferezą wraz z podaniem immunoglobulin dożylnych.

Biorąc pod uwagę fakt, iż wytyczne dla osób dorosłych wymieniają rytuksymab jako jedyną opcję leczenia u osób dorosłych z opornym na leczenie katastrofalnym zespołem antyfosfolipidowym i nie jest jasne umiejscowienie terapii ekulizumabem w algorytmie leczenia. W związku z powyższym przyjęto, iż w chwili obecnej brak jest innych nierefundowanych opcji aktywnego leczenia, a komparatorem dla analizowanej technologii pozostaje najlepsza terapia wspomagająca (BSC).

11. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

Berman 2013

Berman H, Rodríguez-Pintó I, Cervera R, Morel N, Costedoat-Chalumeau N, Erkan D, Shoenfeld Y, Espinosa G; Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (CAPS) Registry Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Rituximab use in the catastrophic antiphospholipid syndrome: descriptive analysis of the CAPS registry patients receiving rituximab. *Autoimmun Rev.* 2013 Sep;12(11):1085-90.

Rekomendacje kliniczne

McMaster RARE-Bestpractices project group 2018

Legault K., Schunemann H., Hillis C., Yeung C. et al., *McMaster RARE-Bestpractices Clinical Practice Guideline on Diagnosis and Management of the Catastrophic Antiphospholipid Syndrome*, zaakceptowany do publikacji, 2018

SHARE 2017

Groot N., de Graeff N., Avcin T., Bader-Meunier B. et al. *European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of paediatric antiphospholipid syndrome: the SHARE initiative.* *Ann Rheum Dis* 2017;0:1–5.

Pozostałe publikacje

ChPL Mabthera

Charakterystyka produktu leczniczego Mabthera

Ostaneck L.

Ostaneck L., *Zespół antyfosfolipidowy, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego*, *Reumatologia* 2016; supl. 1: 36–44

AOTMiT.OT.422.20.2018

AOTMiT, Kiovig (immunoglobulina ludzka) we wskazaniu: zespół antyfosfolipidowy (ICD-10: D89.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Nr: OT.422.20.2018

12. Załączniki

12.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania 15.04.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search (((catastrophic antiphospholipid syndrome[Title/Abstract]) OR (((catastroph*[Title/Abstract]) AND ((Phospholipid*[Title/Abstract]) OR Antiphospholipid[Title/Abstract])) AND Syndrome*[Title/Abstract])) OR catastrophic antiphospholipid antibody syndrome[Title/Abstract]) OR CAPS[Title/Abstract]) AND ((((((Rituximab[MeSH Terms]) OR Rituximab*[Title/Abstract]) OR MabThera[Title/Abstract]) OR IDEC-C2B8[Title/Abstract]) OR IDEC C2B8[Title/Abstract]) OR GP2013[Title/Abstract]) OR Rituxan[Title/Abstract])	55
2	Search ((((((Rituximab[MeSH Terms]) OR Rituximab*[Title/Abstract]) OR MabThera[Title/Abstract]) OR IDEC-C2B8[Title/Abstract]) OR IDEC C2B8[Title/Abstract]) OR GP2013[Title/Abstract]) OR Rituxan[Title/Abstract]	20980
3	Search Rituxan[Title/Abstract]	292
4	Search GP2013[Title/Abstract]	8
5	Search IDEC C2B8[Title/Abstract]	54
6	Search IDEC-C2B8[Title/Abstract]	54
7	Search MabThera[Title/Abstract]	176
8	Search Rituximab*[Title/Abstract]	18612
9	Search Rituximab[MeSH Terms]	12528
10	Search (((catastrophic antiphospholipid syndrome[Title/Abstract]) OR (((catastroph*[Title/Abstract]) AND ((Phospholipid*[Title/Abstract]) OR Antiphospholipid[Title/Abstract])) AND Syndrome*[Title/Abstract])) OR catastrophic antiphospholipid antibody syndrome[Title/Abstract]) OR CAPS[Title/Abstract]	9000
11	Search CAPS[Title/Abstract]	8550
12	Search catastrophic antiphospholipid ant body syndrome[Title/Abstract]	50
13	Search ((catastroph*[Title/Abstract]) AND ((Phospholipid*[Title/Abstract]) OR Antiphospholipid[Title/Abstract])) AND Syndrome*[Title/Abstract]	657
14	Search Syndrome*[Title/Abstract]	929032
15	Search (Phospholipid*[Title/Abstract]) OR Antiphospholipid[Title/Abstract]	108875
16	Search Antiphospholipid[Title/Abstract]	12045
17	Search Phospholipid*[Title/Abstract]	98240
18	Search catastroph*[Title/Abstract]	22808
19	Search catastrophic antiphospholipid syndrome[Title/Abstract]	438

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Embase (data wyszukiwania 15.04.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	catastrophic antiphospholipid syndrome.ab,kw,ti.	666
2	catastroph\$.ab,kw,ti.	30085
3	Phospholipid\$.ab,kw,ti.	107309
4	Antiphospholipid.ab,kw,ti.	18669
5	3 or 4	123806
6	Syndrome\$.ab,kw,ti.	1227789
7	2 and 5 and 6	1026
8	catastrophic antiphospholipid antibody syndrome.ab,kw,ti.	82
9	CAPS.ab,kw,ti.	11004
10	1 or 7 or 8 or 9	11665
11	exp rituximab/	70581
12	Rituximab\$.ab,kw,ti.	40757
13	MabThera.ab,kw,ti.	360
14	IDEC-C2B8.ab,kw,ti.	59

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
15	IDEC C2B8.ab,kw,ti.	59
16	GP2013.ab,kw,ti.	22
17	Rituxan.ab,kw,ti.	557
18	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	72805
19	10 and 18	191

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania 15.04.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(catastrophic antiphospholipid syndrome):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
#2	("catastrophic"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1304
#3	(Phospholipid):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2393
#4	("antiphospholipid"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	483
#5	#3 or #4	2767
#6	("syndrome"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	82026
#7	#2 and #5 and #6	5
#8	(catastrophic antiphospholipid ant body syndrome):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#9	CAPS	1021
#10	#1 or #7 or #8 or #9	1024
#11	(Rituximab):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4160
#12	MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees	937
#13	(MabThera):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	329
#14	(IDEC-C2B8):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	19
#15	(IDEC C2B8):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	19
#16	(GP2013):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	19
#17	(Rituxan):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	85
#18	#11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17	4183
#19	#10 and #18	1

12.2. Diagram selekcji badań

