

Opinia nr 145/2020

z dnia 6 listopada 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku MabThera we wskazaniu: skazy krwotoczne zależne od obecności krążących antykoagulantów (ICD10: D68.3) 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 2020 r., poz. 357 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku MabThera we wskazaniu: skazy krwotoczne zależne od obecności krążących antykoagulantów (ICD10: D68.3) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej przy uwzględnieniu zastosowania najtańszej dostępnej opcji.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL).

Należy podkreślić, że szczegółowe rozpoznanie wskazane w zleceniu Ministra Zdrowia (MZ) odnosi się do nabytego zespołu von Willebranda (AvWS), natomiast brak jest standardu terapii tego schorzenia, co podkreślał również ekspert kliniczny w opinii załączonej do wniosku RDTL.

Odnalezione wytyczne wskazują, że leczenie AvWS polega przede wszystkim na terapii choroby współistniejącej oraz zapobieganiu krwawieniu lub jego zahamowaniu. Wymieniają różne sposoby leczenia nie wskazując preferowanego. Leki immunosupresyjne (do których należy rytuksymab) oraz kortykosteroidy są rekomendowane u pacjentów z towarzyszącymi chorobami autoimmunologicznymi. Ponadto wytyczne wskazują przede wszystkim na desmopresynę, koncentraty zawierające czynnik von Willebranda (vWF), rekombinowany aktywowany czynnik VII, dożylnie immunoglobuliny (IVIg).

Informacje ze zlecenia MZ wskazują na ukierunkowanie leczenia na immunosupresję i immunoterapię, zaś w takim wypadku należy uznać że wyczerpano opcje terapeutyczne finansowane ze środków publicznych, co potwierdza opinia eksperta klinicznego załączona do wniosku RDTL. Wątpliwość budzi jednak brak informacji o wykorzystaniu koncentratów

zawierających vWF i rekombinowany aktywowany czynnik VII, które są podstawową terapią substytucyjną w przypadku pierwotnego zespołu von Willebranda. Uznano jednak, że wy

Wyniki odnalezionych dowodów naukowych nie dają jednoznacznych argumentów za zastosowaniem terapii. Spośród sześciu odnalezionych publikacji, dwie wskazywały na brak skuteczności (Mazoyer 2009, Grimaldi 2008), dwie na wykazaną odpowiedź na leczenie (Kanakry 2013, Biondo 2012), a w kolejnych dwóch (Basnet 2017, Gavva 2017) autorzy nie wskazali na efekt terapii rytuksymabem, choć w ostatniej wymienionej publikacji raportowano zgon pacjenta. W publikacjach gdzie autorzy wskazali na poprawę stanu pacjentów w pierwszym przypadku poziom aktywności koagulacyjnej czynnika VIII wzrósł z 11% do 103% (Kanakry 2013) oraz zaś w drugim przypadku z poziomu niższego od 0,6 j.m./ml wzrósł do 0,96 j.m./ml (Biondo 2012). Należy przy tym wspomnieć, że u pacjentów w analizowanych opisach przypadków często stosowano kilka terapii.

Mając na względzie jednak fakt, że najprawdopodobniej wyczerpano wszystkie dostępne terapie, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zasadnym jest użycie rytuksymabu.

Należy jednak uwzględnić, że lek MabThera jest lekiem oryginalnym i aktualnie dostępne są jego tańsze odpowiedniki – Blitzima i Riximyo, więc zgodnie z opinią Rady Przejrzystości i Prezesa Agencji, powinien być finansowany najtańszy preparat rytuksymabu.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku MabThera we wskazaniu: skazy krwotoczne zależne od obecności krążących antykoagulantów (ICD10: D68.3) 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 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu określono szczegółowe rozpoznanie, tj. nabyty zespół von Willebranda, a także wcześniejsze leczenie populacji docelowej, obejmujące: deksametazon w pulsach, immunoglobuliny.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Nabyty zespół von Willebranda (AvWS, ang. acquired von Willebrand syndrome) jest rzadką skazą krwotoczną, w której objawy kliniczne i nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych są podobne do występujących we wrodzonej postaci choroby von Willebranda. Cechami charakterystycznymi dla AvWS są brak wcześniejszych objawów skazy, występowanie w późniejszym wieku oraz negatywny wywiad rodzinny.

AvWS najczęściej występuje w chorobach limfoproliferacyjnych, mieloproliferacyjnych, układu sercowo-naczyniowego, guzach litych oraz w schorzeniach autoimmunologicznych. Łącznie nowotwory hematologiczne stanowią najliczniejszą grupę, w której jest obserwowany AvWS. Rzadziej opisywano AvWS w przebiegu niedoczynności tarczycy, mocznicy, po niektórych lekach oraz jako postać samoistną, bez towarzyszących chorób. W ostatnich latach znacznie wzrosła liczba opisów AvWS w schorzeniach układu sercowo-naczyniowego.

Nabyty zespół von Willebranda może wystąpić w każdym wieku, ale najczęściej jest diagnozowany u dorosłych ze średnią wieku 62 lata (zakres 2–96 lat). Częstość występowania AvWS jest trudna do oszacowania z powodu zbyt małej rozpoznawalności i błędnych rozpoznań. Wczesne postawienie diagnozy warunkuje wdrożenie odpowiedniej terapii i zapobiega poważnym powikłaniom krwotocznym. Poza leczeniem i profilaktyką krwawień w AvWS istotna jest terapia choroby współistniejącej. Uzyskanie remisji tej choroby bardzo często wiąże się z ustąpieniem objawów skazy krwotocznej.

Alternatywne technologie medyczne

Brak jest zaleceń dotyczących rekomendowanego sposobu leczenia przedmiotowego wskazania (tj. wtórnego zespołu von Willebranda). Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi dot. leczenia choroby von Willebranda leki immunosupresyjne (do których należy rytuksymab) są rekomendowane u pacjentów z towarzyszącymi chorobami autoimmunologicznymi, jednak wytyczne nie wskazują konkretnych substancji. Leczenie AvWS polega przede wszystkim na terapii choroby współistniejącej oraz zapobieganiu krwawieniu lub jego zahamowaniu. Wytyczne wymieniają terapie finansowane ze środków publicznych w Polsce, zaś zgodnie z informacją ze zlecenia w omawianym przypadku zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu terapie immunosupresyjne – sterydoterapia i leczenie immunoglobulinami. Nie wskazano jednak czy stosowano koncentraty zawierające czynnik von Willebranda (vWF) i rekombinowany aktywowany czynnik VII. Wskazano jedynie na zastosowanie immunoglobulin. Wobec ukierunkowania aktualnej terapii na leczenie immunosupresyjne istnieje podejrzenie, że preparaty te mogłyby być neutralizowane przez przeciwciała chorego, dlatego też uznano, że w ocenianym wskazaniu brak jest technologii alternatywnej rozumianej jako aktywne leczenie (immunosupresyjne).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

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 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 uwalniany z jej powierzchni. 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.

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

- w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych chorych na nieziarnicze chłoniaki (ang. non-Hodgkin lymphoma, NHL) guzowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią;
- w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych na NHL guzowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne.
- w monoterapii w leczeniu dorosłych chorych na NHL guzowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiego lub kolejnego nawrotu choroby po chemioterapii.
- w leczeniu dorosłych chorych na NHL rozlane z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon);
- w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu wcześniej nieleczonych pacjentów pediatrycznych z zaawansowanymi chłoniakami z dodatnim antygenem CD20, w tym chłoniakami rozlanymi z dużych komórek B, chłoniakiem Burkitta / białaczką typu Burkitta (ostra białaczka z dojrzałych komórek B) lub chłoniakiem przypominającym chłoniak Burkitta.

- w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby.
- w skojarzeniu z metotreksatem do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim, aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję innych leków modyfikujących proces zapalny, w tym jednego lub kilku inhibitorów czynnika martwicy nowotworów.
- w skojarzeniu z glikokortykosteroidami w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (Wegenera) (ang. granulomatosis with polyangiitis, GPA) i mikroskopowym zapaleniem naczyń (ang. microscopic polyangiitis, MPA).
- w skojarzeniu z glikokortykosteroidami do indukcji remisji u dzieci i młodzieży z ciężką, aktywną GPA (Wegenera) i MPA.
- w leczeniu pacjentów z pęcherzycą zwykłą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Wnioskowane wskazanie jest wskazaniem pozarejestacyjnym (off-label).

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

Do analizy klinicznej włączono 6 opisów przypadków pacjentów, u których jednym ze schorzeń jest AvWS (Basnet 2017, Gavva 2017, Kanakry 2013, Biondo 2012, Mazoyer 2009, Grimaldi 2008).

Skuteczność

W publikacjach Basnet 2017 oraz Gavva 2017 nie odnaleziono informacji, w której autorzy wykazywaliby na powodzenie lub niepowodzenie terapii RTX. Niemniej jednak podano, iż jedna pacjentka zmarła (Gavva 2017).

W przypadku dwóch badań (Kanakry 2013 oraz Biondo 2012) u pacjentów raportowano poprawę ich stanu. Wskazywano na odpowiedź na leczenie. U przedstawionych pacjentów poziom m.in. aktywności koagulacyjnej czynnika VIII przed leczeniem wynosił 11% (Kanakry 2013) oraz mniej niż 0,6 j.m./ml (Biondo 2012), natomiast po zastosowanym leczeniu, m.in. rytuksymabem – FVIII:C wyniósł 103% oraz 0,96 j.m./ml (Biondo 2012).

W dwóch publikacjach (Mazoyer 2009 oraz Grimaldi 2008) raportowano, iż leczenie RTX okazało się nieskuteczne, a parametry biochemiczne krwi oceniane w niniejszych badaniach nie uległy poprawie.

Bezpieczeństwo

W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania RTX u pacjentów z AvWS, tylko w jednym przypadku wskazano, iż podczas terapii RTX nie raportowano skutków ubocznych (Biondo 2012).

Zgodnie z informacjami z ChPL MabThera, u pacjentów leczonych produktem MabThera były raportowane bardzo rzadkie przypadki postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML, ang. progressive multifocal leukoencephalopathy) zakończone zgonem. Pacjenci muszą być regularnie monitorowani pod kątem nowych lub nasilających się objawów neurologicznych lub pojawienia się objawów wskazujących na wystąpienie PML.

Do bardzo często ($\geq 1/10$) raportowanych działań niepożądanych rytuksymabu 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.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioski nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego MabThera. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka. Ponadto, ograniczona ilość i jakość doniesień naukowych (opisy przypadków) uniemożliwia ocenę relacji korzyści do ryzyka.

Ograniczenia

- Wszystkie dostępne dowody są opisami przypadków, które są klasyfikowane na najniższych poziomach wiarygodności doniesień naukowych. Wyniki i wnioski płynące z doniesień naukowych tego typu należy traktować z ostrożnością. Ogólna liczba dowodów naukowych oceniających skuteczność i/lub bezpieczeństwo omawianej technologii lekowej oraz liczebność badanych prób jest niska, co wynika z rodzaju doniesień naukowych dostępnych dla omawianego rozpoznania, jakim jest nabyty zespół von Willebranda. Należy jednak mieć na uwadze, że AvWS jest chorobą rzadką, co warunkuje rodzaj i ilość dostępnych dowodów naukowych.
- U pacjentów w analizowanych opisach przypadków często stosowano kilka terapii, niejednokrotnie jednocześnie (np. RTX i IVIG), co ogranicza wnioskowanie o wpływie ocenianej technologii na stan pacjenta.
- W przypadku większości pacjentów, poza AvWS, raportowano inne schorzenia, m.in. monoklonalną limfocytosę B-komórkową (Kanakry 2013) czy gammopatię monoklonalną (Grimaldi 2008), co może zaburzać ocenę skuteczności wnioskowanej technologii lekowej.
- W opisanych publikacjach nie podawano definicji poprawy klinicznej/odpowiedzi na leczenie (w publikacjach stosowano różnorodne słownictwo, m.in.: „significantly improved”, „this was ineffective”, „indicating treatment failure”).
- W publikacji Basnet 2017 nie podano informacji o dawkowaniu RTX. W pozostałych publikacjach dawkowanie RTX było różne: w czterech przypadkach przyjęto dawkę 375 mg/m² p.c. a cykl trwał cztery tygodnie (Gavva 2017, Biondo 2012, Grimaldi 2008), a następnie podano drugi cykl RTX (Kanakry 2013). W opisie przypadku Mazoyer 2009 dawkowanie RTX wyniosło 350 mg, z cyklem dwutygodniowym dla pierwszego pacjenta oraz czterotygodniowym dla drugiego pacjenta. Mając powyższe na uwadze, należy zaznaczyć, że we wnioskowanej populacji (zgodnie z załączonym do zlecenia wnioskiem) dawkowanie wynosi 600 mg co tydzień (przez okres 1 miesiąca).

Efektywność technologii alternatywnych

Nie zidentyfikowano aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianego leku.

Ocena konkurencyjności cenowej

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianego leku, w związku z czym przedstawiono wyłącznie koszty związane ze stosowaniem rytuksymabu.

Aktualnie na liście refundacyjnej oprócz leku MabThera znajdują się 2 produkty lecznicze zawierające rytuksymab, tj. Blitzima i Riximyo.

Koszt dla płatnika publicznego 4-tygodniowej terapii rytuksymabem jednego pacjenta wyniesie

- MabThera:
 - ██████████ PLN brutto przy cenie wg wniosku załączonego do zlecenia MZ,
 - 25 699,24 PLN brutto przy cenie z obwieszczenia MZ;
- Blitzima: 12 089,8 PLN brutto przy cenie z obwieszczenia MZ;

- Riximyo: 10 875,08 PLN brutto przy cenie z obwieszczenia MZ.

Ograniczenia

Powyższe oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewność związaną z ceną leku. Ponato wnioskowana ilość opakowań (4 fiolki á 500 mg) nie pokrywa zapotrzebowania wynikającego z przedstawionego w załączonym wniosku dawkowania (600 mg 1x w tygodniu przez 4 tygodnie). Niemniej jednak w załączniku do przedmiotowego wniosku MZ podano następującą informację: „Pacjentka otrzymała zgodę na pokrycie kosztów leku MabThera w fiolkach 100 mg (koszt terapii nie przekraczał ¼ wartości PKB, pierwszy wniosek w tym wskazaniu)”. Z uwagi na powyższe do obliczeń przyjęto zużycie czterech fiolek leku o mocy 500 mg, zakładając, iż brakujące 100 mg leku w każdym podaniu, będzie udziałem własnym pacjenta w koszcie leczenia. W przypadku innych decyzji w analogicznym wskazaniu należy mieć na względzie fakt, że koszty terapii mogą być wyższe.

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

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 2 wytyczne kliniczne dot. leczenia choroby von Willebranda wydane przez:

- Nordic Hemophilia Council – NHC 2008,
- British Committee for Standards in Haematology – BCSH 2014.

Ze względu na rzadkie występowanie nabytego zespołu von Willebranda, najczęściej w przebiegu innych chorób, nie odnaleziono ścisłych zaleceń i rekomendacji postępowania w tym schorzeniu. Według odnalezionych wytycznych klinicznych leczenie AvWS polega przede wszystkim na terapii choroby współistniejącej oraz zapobieganiu krwawieniu lub jego zahamowaniu. Do najczęściej rekomendowanych w tym zespole leków hamujących krwawienie należą: desmopresyna, koncentraty zawierające vWF, rekombinowany aktywowany czynnik VII, dożylnie immunoglobuliny oraz — wspomagająco — leki antyfibrynolityczne. W niektórych wskazaniach wykonuje się plazmaferezę (wymianę osocza). Z kolei leki immunosupresyjne i kortykosteroidy są rekomendowane u pacjentów z towarzyszącymi chorobami autoimmunologicznymi. Produkt leczniczy MabThera jest środkiem immunosupresyjnym. Niemniej jednak w odnalezionych wytycznych nie wskazano na konkretny immunosupresant, który jest rekomendowany w przedmiotowej populacji.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 06.10.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.2680.2020.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Mabthera, Rituximab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10 mg/ml, we wskazaniu: skazy krwotoczne zależne od obecności krążących antykoagulantów (ICD10: D68.3) 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 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.) na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 298/2020 z dnia 2 listopada 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Mabthera (rituximab) we wskazaniu: skazy krwotoczne zależne od obecności krążących antykoagulantów (ICD-10: D68.3) oraz raportu nr OT.422.132.2020, MabThera (rytuksymab) we wskazaniu: skazy krwotoczne zależne od obecności krążących antykoagulantów (ICD10: D68.3). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.