

**Stanowisko Rady Konsultacyjnej  
nr 94/2011 z dnia 7 listopada 2011 r.  
w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń  
gwarantowanych/zmiany sposobu lub poziomu finansowania  
świadczenia gwarantowanego „Leczenie reumatoidalnego  
zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego  
rituximab (Mabthera®)”**

*Rada Konsultacyjna uważa za zasadne utrzymanie finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego rituximab (Mabthera®)” pod warunkiem znaczącego obniżenia ceny.*

**Uzasadnienie**

Rytuksymab powinien być finansowany ze środków publicznych jako lek kolejnego rzutu, po niepowodzeniu kuracji lekami syntetycznymi (I linia) oraz lekami anty-TNF alfa (II linia). Zaletą rytuksymabu jest inny mechanizm działania, rozszerzający możliwości terapii u chorych, którzy nie odpowiadają na wcześniej zastosowane metody leczenia. Efektywność kliniczna rytuksymabu we wspomnianym wskazaniu jest porównywalna do efektywności pozostałych leków stosowanych w Terapeutycznym Programie Zdrowotnym leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów. Rada Konsultacyjna nie widzi podstaw do usunięcia omawianego świadczenia z wykazu świadczeń gwarantowanych. Jednocześnie, mając na uwadze opłacalność i wpływ na budżet płatnika publicznego, Rada wydaje pozytywną rekomendację pod warunkiem znaczącego obniżenia ceny produktu.

**Tryb przygotowania stanowiska**

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2009 r. (znak pisma: MZ-PL-460-8365-91/GB/09) i raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego rytuksymab (Mabthera®)” nr AOTM-OT-0193.<sup>1</sup>

**Problem zdrowotny**

Reumatoidalne zapalenie stawów (kod ICD-10: M05-M06, RZS) jest przewlekłą chorobą układową tkanki łącznej o podłożu autoimmunologicznym charakteryzującą się nieswoistym zapaleniem symetrycznym stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych, prowadzącą do niepełnosprawności, inwalidztwa i wcześniejszego zgonu.

Przyczyny choroby nie są znane. Najprawdopodobniej istotne są czynniki infekcyjne, genetyczne i immunologiczne. Uznaje się, że do rozwoju choroby dochodzi w wyniku pobudzenia limfocytów T egzo- lub endogennym antygenem u osób, które wykazują predyspozycje genetyczne. Ponadto w rozwoju RZS odgrywają rolę limfocyty B, które produkują cytokiny prozapalne.<sup>1,2,3</sup>

Częstość występowania RZS wynosi 0,3-2,0%, najczęściej przyjmuje się chorobowość 1,0%. Szczyt zachorowalności przypada na 4. i 5. dekadę życia. Kobiety chorują 3 razy częściej niż mężczyźni. RZS jest chorobą nieuleczalną, postępującą, w której leczeniu dąży się do uzyskania i utrzymania jak najdłuższej remisji, a co z tym jest związane – poprawy jakości życia. Szacuje się, że po 5 latach zdolność do pracy traci ok. 50% chorych, a po 10 latach – 100%. W Polsce choroba jest przyczyną

niepełnosprawności i/lub inwalidztwa około 136 tysięcy osób. Obecne standardy leczenia pozwalają na uzyskanie remisji u 70-90% leczonych chorych, co umożliwia powrót do normalnego życia i pracy większości z nich.<sup>1</sup>

### **Obecna standardowa terapia**

Leczenie pacjentów z RZS obejmuje farmakoterapię, rehabilitację ruchową oraz w wybranych przypadkach interwencję chirurgiczną; terapię dobiera się indywidualnie. Podstawowymi lekami stosowanymi w leczeniu RZS są leki modyfikujące przebieg choroby (DMARD). Wyróżnia się klasyczne leki modyfikujące (cDMARD) wytwarzane technologiami syntetycznymi: metotreksat, leflunomid, sulfasalazynę, leki przeciwmalaryczne i sole złota. Leczenie RZS powinno rozpoczynać się od zastosowania tych leków, zazwyczaj metotreksatu w monoterapii lub leczeniu skojarzonym z innym cDMARD. Podawanie metotreksatu łączy się z suplementacją kwasu foliowego. Drugą grupą farmaceutyków stosowanych w tym schorzeniu są biologiczne leki modyfikujące (bDMARD) wytwarzane w drodze inżynierii genetycznej: inhibitory TNF-alfa (etanercept, adalimumab, infliksimab, golimumab, certolizumab) oraz inne leki biologiczne – rytuksymab, tocilizumab, abatacept, anakinra. Leczenie tymi lekami rozpoczyna się po niepowodzeniu i/lub nietolerancji leczenia za pomocą klasycznych DMARD. Ponadto pomocniczo stosuje się leki przeciwzapalne z grupy NLPZ oraz krótko, w najmniejszych skutecznych dawkach i w połączeniu z DMARD – glikokortykosteroidy.<sup>1,2,3</sup>

### **Opis świadczenia**

Substancja czynna rytuksymab (MabThera®) w leczeniu RZS jest finansowana w Polsce ze środków publicznych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym”. Program ten obejmuje stosowanie czterech leków biologicznych: adalimumabu, infliksymabu, etanerceptu i rytuksymabu. Dodatkowo TPZ obejmuje preparat metotreksat – należący do grupy klasycznych leków modyfikujących przebieg choroby (cDMARD), stanowiący wstępną fazę leczenia RZS oraz podawany w skojarzeniu z lekiem biologicznym. Do programu kwalifikowani są pacjenci z RZS i MIZS, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma klasycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby.<sup>1,4</sup>

Produkt leczniczy rytuksymab (ATC: L01X C02) jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym ludzko-mysim, wytwarzanym dzięki zastosowaniu metod inżynierii genetycznej. Ma postać farmaceutyczną 100 mg koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Cykl leczenia składa się z dwóch infuzji dożylnych po 1 000 mg. Zalecana dawka leku wynosi 1 000 mg drogą infuzji dożylną, po czym po dwóch tygodniach podaje się drugą infuzję dożylną w dawce 1 000 mg. Rytuksymab wiąże się swoiście z przezłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną, występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. W wyniku tego połączenia dochodzi do lizy limfocytów za pośrednictwem komplementu, a także na drodze bezpośredniej indukcji apoptozy.<sup>1,5</sup>

Produkt leczniczy Mabthera® został dopuszczony do obrotu w procedurze centralnej w dniu 2 czerwca 1998 r. (pozwolenie nr EU/1/98/067/001 oraz EU/1/98/067/002) na czas nieokreślony. Jest on również wskazany do stosowania w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (NHL) oraz w przewlekłej białaczce limfocytowej (PBL).<sup>1,5</sup>

### **Efektywność kliniczna**

Podmiot odpowiedzialny właściwy dla produktu leczniczego MabThera dostarczył analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu (RTX) w drugim rzucie leczenia biologicznego chorych na reumatoidalne zapalenie stawów w porównaniu do placebo. Ponieważ nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio rytuksymab z adalimumabem (ADA) i etanerceptem (ETA), w ocenie skuteczności RTX i aktywnych komparatorów postanowiono wykorzystać badania o niższym poziomie wiarygodności: 31 badań bez randomizacji (9 dla rytuksymabu, 9 dla adalimumabu, 11 dla etanerceptu oraz 2, w których stosowano adalimumab i etanercept), z których 8 było badaniami z grupą kontrolną. Poważnym ograniczeniem wspomnianej

analizy jest pominięcie badań oceniających leczenie infliksymabem, który jest elementem realizowanego w Polsce programu zdrowotnego leczenia RZS.<sup>1</sup>

Skuteczności rytuksymabu (RTX+MTX), w porównaniu do placebo (PLA+MTX), w populacji chorych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorem TNF-alfa, w badaniach typu RCT przedstawia się następująco:

Badanie RELAX:<sup>11,12</sup>

- po 24 tyg. obserwacji większy odsetek pacjentów odpowiedział na leczenie wg kryteriów ACR 20, 50, 70 w grupie leczonych RTX+MTX w porównaniu z PLA+MTX,
- zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie wg kryteriów EULAR w grupie leczonych RTX+MTX w porównaniu z PLA+MTX,
- DAS28 (*Disease Activity Score*) dla grupy RTX+MTX wyniosła -27,6%, dla grupy PLA+MTX – 5,7% - wynik istotny statystycznie, na korzyść grupy RTX+MTX,
- w grupie leczonych RTX+MTX było istotnie statystycznie mniej przypadków obrzękniętych i bolesnych stawów w porównaniu z grupą PLA+MTX – zmiana liczby obrzękniętych stawów w 24. tyg.: WMD=-7,80 stawów oraz liczby stawów bolesnych: WMD=-11,70 stawów,
- w grupie leczonych RTX+MTX zmniejszenie nasilenia bólu było większe niż w grupie PLA+MTX: WMD=-20,87 mm,
- w grupie leczonych RTX+MTX zmniejszenie stopnia niepełnosprawności wg HAQDI (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*) było istotnie statystycznie większe niż w grupie PLA+MTX: WMD= -0,37 pkt.; istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów z poprawą wg HAQ-DI w grupie leczonych RTX+MTX w porównaniu z PLA+MTX; istotnie statystycznie więcej pacjentów uzyskało minimalną klinicznie istotną różnicę w skali HAQDI (spadek o co najmniej 0,22 pkt.) w grupie leczonych RTX+MTX w porównaniu z PLA+MTX,
- w grupie leczonych RTX+MTX pacjenci mieli wyższą jakość życia wg SF-36 niż w grupie PLA+MTX; chorzy lepiej ocenili swój stan zdrowia w sumarycznej komponente fizycznej i psychicznej; istotnie statystycznie więcej pacjentów uzyskało minimalną klinicznie istotną różnicę wg SF-36 (wzrost o co najmniej 3 lub 5 pkt.) w grupie leczonych RTX+MTX w porównaniu z PLA+MTX, zarówno w ocenie sumarycznej komponenty fizycznej, jak i psychicznej.

Badanie SUNRISE (chorzy w badaniu SUNRISE byli już uprzednio leczeni rytuksymabem):<sup>13</sup>

- po 24 tyg. obserwacji zaobserwowano porównywalny odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie wg kryteriów ACR 20, 50, 70 w grupie leczonych RTX+MTX w porównaniu z PLA+MTX,
- obserwowano porównywalny odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie wg kryteriów EULAR w grupie leczonych RTX+MTX w porównaniu z PLA+MTX.

W badaniach obserwacyjnych odnotowano następujące wyniki u leczonych rytuksymabem:

- odpowiedź na leczenie wg kryteriów EULAR - 75% pacjentów (odpowiedź umiarkowana i dobra wg EULAR mierzona w 3., 6. lub 9. miesiącu, zakres od 60 do 92%),
- odsetek chorych z remisją choroby – od 5 do 12%, brak odpowiedzi u 25% pacjentów (zakres od 8 do 40%),

Skuteczność komparatorów dla ocenianej interwencji została oceniona na podstawie badań bez randomizacji. U chorych leczonych adalimumabem:

- przeciętna wartość wskaźnika DAS28 zmalała średnio o 1,5 pkt,
- odpowiedź na leczenie wg kryteriów EULAR (odpowiedź wysoka i umiarkowana) - 70% pacjentów (zakres: 56 - 99%),
- remisję choroby obserwowano u 8% chorych, brak odpowiedzi na leczenie - 20-36% pacjentów, odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR: ACR20 - 46-78% pacjentów, ACR50 - 28-50% pacjentów, ACR70 - 13-33% pacjentów,

- stan zdrowia wg HAQ oraz liczba obrzękniętych i bolesnych stawów uległy istotnej poprawie w 3 z 5 badań, w których były oceniane,
- ogólna ocena aktywności choroby wg pacjenta oraz wg lekarza poprawiła się istotnie po leczeniu ADA.

U chorych leczonych etanerceptem odnotowano następujące wyniki:

- odpowiedź wg kryteriów ACR (6 badań): ACR20 - 51,9% pacjentów (od 34% do 71%); odpowiedź ACR50 - 37% pacjentów (od 14% do 73%), ACR70 u - 18% pacjentów (od 4% do 50%),
- odpowiedź wg kryteriów EULAR (dobra i umiarkowana, 7 badań) - 66,8% pacjentów (zakres: 48-86%),
- remisja choroby wg EULAR - 1 pacjent uzyskał remisję choroby (jedno badanie ); brak odpowiedzi zaobserwowano u średnio 32,5% pacjentów (dwa badania),
- DAS28 - (8 badań) zmalała średnio o 1,6 pkt. (wynik istotny statystycznie),
- stan zdrowia wg HAQ - uległ istotny statystycznie poprawie w 1 z 3 badań,
- nasilenie bólu odczuwane przez pacjenta - parametr ten po 8, 16 i 24 tygodniach wynosił odpowiednio 29, 29 i 24 mm (poprawa istotny statystycznie).

Według międzynarodowych rekomendacji leczenie pacjentów z ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na wcześniejszą terapię, rytuksymab jest wartościową alternatywą dla inhibitorów TNF $\alpha$  lub leczenia konwencjonalnego.<sup>1,6,7,8,9,10</sup>

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Mabthera, pacjenci leczeni rytuksymabem muszą otrzymać Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta przy przeprowadzaniu każdej infuzji. Zawiera ona ważną informację, dotyczącą bezpieczeństwa dla pacjentów, na temat zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym kończącej się zwykle zgonem (ok. 3/10 000 leczonych) postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML). W przypadku podejrzenia PML należy natychmiast przerwać podawanie leku MabThera, do czasu wykluczenia rozpoznania. Podczas infuzji może dojść do ciężkich działań niepożądanych (prawdopodobnie związanych z uwalnianiem cytokin) charakteryzujących się dusznością, skurczem oskrzeli, gorączką, sztywnością mięśni, pokrzywką i obrzękiem naczynioruchowym. Stąd konieczność ścisłej obserwacji pacjentów podczas infuzji leku. Rytuksymab jest przeciwwskazany do stosowania w przypadku: nadwrażliwość na substancję czynną lub jakiegokolwiek inny składnik lub na białka mysie, współistnienia czynnego, ciężkiego zakażenia, silnie obniżonej odporności oraz ciężkiej niewydolności serca lub ciężkiej, niekontrolowanej choroby serca.<sup>1,5</sup>

Dane zawarte w analizie przedstawionej przez wnioskodawcę oparte na badaniach REFLEX i SUNRISE pokazują, że większość działań niepożądanych występowała z taką samą częstością u pacjentów przyjmujących RTX+MTX jak i PLA+MTX. Istotne statystycznie różnice wykazano w stosunku do: infekcji dróg moczowych (częstsze w grupie PLA+MTX) oraz występowania nudności (częstsze w grupie RTX+MTX).<sup>1</sup> Dane dotyczące ciężkich działań niepożądanych i zgonów pochodzą z raportów FDA i EMA.

### **Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika**

Podmiot odpowiedzialny przedstawił analizę ekonomiczną, w której przeprowadzono porównanie kosztów stosowania rytuksymabu (MabThera), w leczeniu biologicznym chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) do kosztów stosowania innych leków biologicznych (etanercept i adalimumab). W analizie przyjęto założenie o porównywalnej skuteczności rytuksymabu, etanerceptu i adalimumabu (analiza minimalizacji kosztów). Populację stanowili chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów, kwalifikujący się do leczenia biologicznego w ramach programu terapeutycznego NFZ. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Przyjęto jednoroczny horyzont czasowy. Nie uwzględniono infliksymabu, który aktualnie jest jednym z leków stosowanych w TPZ. Przedstawiona analiza została opracowana na podstawie danych z zarządzenia Nr 30/2010/DGL

Prezesa NFZ z dnia 30 czerwca 2010 roku. Została ona w Agencji zaktualizowana na podstawie aktualnie obowiązującego zarządzenia Nr 3/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 20 stycznia 2011 roku „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym”. Roczny koszt stosowania leków oszacowano na [REDACTED] zł dla rytuksymabu, [REDACTED] zł dla etanerceptu i [REDACTED] zł dla adalimumabu.<sup>1</sup>

Podmiot odpowiedzialny przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, w której oceniono wpływ dalszego finansowania rytuksymabu (MabThera), etanerceptu, adalimumabu i infliksymabu w leczeniu biologicznym chorych na RZS (w ramach TPZ), w perspektywie 2 kolejnych lat, na budżet NFZ. Udział poszczególnych leków biologicznych w rynku określono na podstawie rozkładu procentowego leków biologicznych dla zaakceptowanych wniosków. Na podstawie danych historycznych obserwowano zwiększenie liczby chorych kwalifikujących się do leczenia wszystkimi lekami biologicznymi, przy stabilizacji udziału procentowego tych leków. W kolejnych miesiącach leczenia przyjęto utrzymanie się udziału leków biologicznych na poziomie: rytuksymab – 21,2%; etanercept – 35,4%; adalimumab – 7,1%; infliksymab – 36,3%. Docelową liczbę chorych leczonych w ramach programu w 2011 r. oszacowano na 2 943 (chorzy kontynuujący terapię z 2010 r. i rozpoczynający leczenie w 2011 r.). W wariantcie, w którym przyjęto założenie o stopniowej kwalifikacji chorych do leczenia biologicznego (87 chorych miesięcznie) łącznie obciążenia budżetowe związane z realizacją programu oszacowano na: [REDACTED] mln PLN w 2010 i [REDACTED] mln PLN w 2011 r. Koszty związane z leczeniem rytuksymabem w 2010 r. oszacowano na [REDACTED] mln PLN i na [REDACTED] mln PLN w 2011 r. Koszty te są związane z przewidywanym stosowaniem terapii odpowiednio u 402 i 623 chorych.<sup>1</sup>

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna przyjęła stanowisko jak na wstępie.

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Pasierski  
Przewodniczący Rady Konsultacyjnej

## Piśmiennictwo

1. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego rytuksymab (Mabthera®)” nr: AOTM-OT-0193. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, październik 2011
2. Moczulski D. red. Wielka Interna. Medical Tribune Polska 2010.
3. Szczeklik A. red. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010
4. Rozporządzenie MZ z dnia 22 grudnia 2010 r. sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych.
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera
6. Rekomendacja kliniczna Prescrire 2009
7. rekomendacja kliniczna Sociedad Española de Reumatología 2011
8. rekomendacja kliniczna National Institute for Health and Clinical Excellence 2007,2010
9. rekomendacja kliniczna British Society for Rheumatology 2011
10. rekomendacja kliniczna College Voor Zorgverzekeringen 2006
11. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rytuksymab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind,

placebocontrolled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twentyfour weeks. *Arthritis Rheum.* 2006 Sep;54(9):2793-806.

12. Keystone E, Burmester GR, Furie R, Loveless JE, Emery P, Kremer J, et al. Improvement in patient-reported outcomes in a rituxymab trial in patients with severe rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum.* 2008 Jun 15;59(6):785-93.
13. Mease PJ, Cohen S, Gaylis NB, Chubick A, Kaell AT, Greenwald M, et al. Efficacy and safety of retreatment in patients with rheumatoid arthritis with previous inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: results from the SUNRISE trial. *J Rheumatol.* 2010 May;37(5):917-27.