



Rekomendacja nr 79/2011

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
z dnia 7 listopada 2011 r.

**w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych
albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków
realizacji świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego
zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego
rituximab (Mabthera®)”**

Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego rituximab (Mabthera®)”. Jednocześnie warunkiem pozostawienia aktualnego sposobu finansowania przedmiotowej terapii jest znaczne obniżenie ceny produktu leczniczego.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem¹ Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne utrzymanie finansowania ze środków publicznych świadczenia gwarantowanego „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego rituximab (Mabthera®)”, pod warunkiem znaczącego obniżenia ceny produktu leczniczego.

Rytuksymab w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów jest finansowany w Polsce ze środków publicznych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym”.

Zgodnie z wynikami opublikowanych doniesień naukowych efektywność kliniczna rytuksymabu w przedmiotowym wskazaniu jest porównywalna do efektywności klinicznej pozostałych leków stosowanych, zgodnie z wytycznymi, w tym wskazaniu. Z uwagi na mechanizm działania rytuksymabu znajduje on zastosowanie w drugiej lub trzeciej linii leczenia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Mając na uwadze wpływ finansowania przedmiotowego świadczenia na budżet płatnika publicznego, Prezes Agencji zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, uważa za wskazane obniżenie ceny rytuksymabu.

Problem zdrowotny

Reumatoidalne zapalenie stawów (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 przedwczesnej śmierci.

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.



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 ego- lub endogennym antygenem u osób, które wykazują predyspozycje genetyczne.

Najczęściej do pierwszych charakterystycznych objawów RZS należą ból i obrzęk symetrycznych małych stawów, zazwyczaj rąk i stóp (częściej pierwszymi zajęętymi stawami są stawy rąk), w późniejszym czasie dochodzi do zajęcia procesem chorobowym dużych stawów, np. kolanowych i barkowych.

Oprócz zmian w obrębie stawów, stan chorego pogarszają zmiany zlokalizowane poza stawami. Należą do nich m.in.: guzki reumatoidalne; zmiany w obrębie układu krążenia – zapalenie osierdza, zmiany w mięśniu serca, zmiany zastawkowe, nadciśnienie płucne, miażdżyca, choroba zakrzepowo-zatorowa; zmiany w płucach – zapalenie opłucnej, włóknienie, zrosty; zmiany w narządzie wzroku w przebiegu wtórnego zespołu Sjörgena, zmiany w nerkach głównie w wyniku działań niepożądanych stosowanej farmakoterapii; zapalenie naczyń; zmiany w układzie nerwowym – zespół cieśni nadgarstka, polineuropatie; powiększenie węzłów chłonnych; powiększenie śledziony.

Szacuje się, że ok. 50% chorych po 5 latach traci zdolność do pracy, a po 10 latach odsetek ten wzrasta do 100%.

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 2-4 razy częściej niż mężczyźni. W większości przypadków (55-65%) RZS rozwija się w ciągu kilku tygodni, bez istotniejszych objawów. Rzadziej (ok. 10-15% chorych), choroba rozwija się nagle, w ciągu kilku dni. U reszty osób (15-20 %) – w ciągu kilkunastu dni.

Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

Leczenie pacjentów z RZS obejmuje farmakoterapię, rehabilitację ruchową oraz w wybranych przypadkach interwencję chirurgiczną. Za każdym razem terapia powinna być zindywidualizowana i uwzględniać stopień zaawansowania choroby, jej aktywność, obecność chorób towarzyszących, wcześniej stosowane leczenie, a także możliwości pacjenta i systemu ochrony zdrowia.

Podstawowymi lekami stosowanymi w leczeniu RZS są leki modyfikujące przebieg choroby (DMARD). Wyróżnia się:

- klasyczne leki modyfikujące (cDMARD) wytwarzane z zastosowaniem technologii syntetycznych. Zalicza się do tej grupy leków: metotreksat, leflunomid, sulfasalazynę, leki przeciwmalaryczne i sole złota. Leczenie RZS powinno rozpoczynać się od zastosowania wymienionych leków, zazwyczaj metotreksatu w monoterapii lub leczeniu skojarzonym z innym cDMARD. Podawanie metotreksatu powinno być połączone z suplementacją kwasem foliowym.
- biologiczne leki modyfikujące (bDMARD) wytwarzane w drodze inżynierii genetycznej. Zalicza się do nich: inhibitory TNF-alfa (etanercept, adalimumab, infliksimab, golimumab, certolizumab) oraz inne leki biologiczne – rytuksymab, tocilizumab, abatacept, anakinra. Leczenie tymi lekami powinno być rozpoczęte po niepowodzeniu i/lub nietolerancji leczenia za pomocą klasycznych DMARD.

Ponadto pomocniczo stosuje się leki z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) oraz krótko, w najmniejszych skutecznych dawkach i w połączeniu z DMARD – glikokortykosteroidy.

Powszechnie stosowane i cytowane wytyczne European League Against Rheumatism (EULAR) z 2010 roku zalecają następujące postępowanie w leczeniu RZS:

1. Leczenie cDMARD należy rozpocząć jak najszybciej po zdiagnozowaniu RZS.
2. Celem leczenia jest osiągnięcie remisji lub niskiej aktywności choroby w jak najkrótszym czasie, a dopóki cel nie zostanie osiągnięty, leczenie należy dostosowywać (intensyfikacja lub zmiana leczenia) poprzez częste i dokładne monitorowanie (co 1-3 miesiące).
3. U pacjentów z czynnym RZS metotreksat stanowi element I linii leczenia.
4. W przypadku przeciwwskazań do zastosowania metotreksatu lub jego nietolerancji należy rozważyć kolejnie cDMARD: leflunomid, sulfasalazynę lub złoto.

5. U pacjentów nieleczonych wcześniej DMARD, niezależnie od terapii glikokortykosteroidami, można stosować monoterapię cDMARD. Jednakże w przypadku obecności niekorzystnych czynników rokowniczych (duża aktywność choroby, wczesne uszkodzenia strukturalne) można zastosować terapię skojarzoną metotreksat+bDMARD.

6. Jeśli cel leczenia nie zostanie osiągnięty przy pierwszej terapii DMARD, w przypadku obecności niekorzystnych czynników rokowniczych, takich jak:

-obecność autoprzeciwciał (przeciwko czynnikowi reumatoidalnemu i/lub przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi, szczególnie przy ich wysokim poziomie);

-duża aktywność choroby – określana wskaźnikiem aktywności choroby DAS (*disease activity score*), liczbą obrzękniętych stawów lub parametrami ostrej fazy (białko C-reaktywne);

-wczesne wystąpienie nadżerek, pacjent powinien mieć możliwość otrzymania bDMARD, natomiast w przypadku braku czynników niekorzystnych zalecane jest zastosowanie innego cDMARD przez dalsze 3-6 miesięcy.

7. U pacjentów z niezadowalającą odpowiedzią na metotreksat i/lub inne cDMARD w połączeniu lub bez glikokortykosteroidów, należy rozpocząć terapię z zastosowaniem bDMARD. Aktualną praktyką jest zastosowanie inhibitora TNF-alfa, m.in. adalimumabu, etanerceptu, infliksimabu w skojarzeniu z metotreksatem.

8. Pacjenci po niepowodzeniu leczenia pierwszym inhibitorem TNF-alfa powinni otrzymać inny inhibitor TNF-alfa, abatacept, rytuksymab lub tocilizumab.

9. W przypadkach opornego na leczenie, ciężkiego RZS lub przeciwwskazań do zastosowania leków biologicznych lub w/w cDMARD, można rozważyć monoterapię lub terapię skojarzoną z azatiopryną, cyklosporyną A (lub wyjątkowo cyklofosfamidem).

10. Intensywne strategie terapeutyczne należy rozważyć u każdego pacjenta, jednakże największe korzyści mogą odnieść pacjenci z negatywnymi czynnikami rokowniczymi.

11. Jeśli u pacjenta wystąpi stała remisja, po ograniczeniu glikokortykosteroidów można rozważyć także ograniczenie bDMARD (poprzez zwiększenie interwałów pomiędzy dawkami lub zmniejszenie dawek) szczególnie, gdy stosowane jest leczenie skojarzone z syntetycznym DMARD.

12. W przypadkach utrzymującej się długotrwałej remisji zmniejszenie dawki cDMARD może zostać rozważone, jednakże ze względu na brak dowodów potwierdzających tą strategię oraz dane wskazujące na zwiększoną częstotliwość zaostrzeń ograniczenie należy przeprowadzić z dużą ostrożnością i rygorystyczną oceną.

13. Przy dostosowywaniu leczenia, poza aktywnością choroby, należy wziąć pod uwagę czynniki takie jak pogorszenie zmian strukturalnych, choroby współwystępujące i bezpieczeństwo.

Opis wnioskowanego świadczenia

Rytuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym ludzko-mysim, wytwarzanym dzięki zastosowaniu metod inżynierii genetycznej, które jest glikozylowaną immunoglobuliną, zawierającą ludzkie sekwencje stałe IgG1.³

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 nieziarniczych (NHL) z komórek 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). Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygeny CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.³

Produkt Mabthera® zgodnie z informacjami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) stosuje się u dorosłych pacjentów w leczeniu chłoniaków nieziarniczych (NHL), przewlekłej białaczkowej limfocytowej (PBL) oraz reumatoidalnym zapaleniu stawów.³

Produkt Mabthera® w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany 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 (ang. DMARD), w tym jednego lub kilku inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (ang. TNF).

Wykazano, że podawanie produktu Mabthera® w skojarzeniu z metotreksatem wywiera, potwierdzony w ocenie radiologicznej, hamujący wpływ na postęp uszkodzenia stawów oraz poprawia sprawność fizyczną.³

Wskazania, których dotyczy wniosek: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów

Przedmiotowe świadczenie opieki zdrowotnej znajduje się w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 31 sierpnia 2009 roku w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz. U. Nr 140, poz. 1148 i Nr 211, poz. 1643 oraz z 2010 r. Nr 5, poz. 29 i Nr 75, poz. 487) w załączniku w części I „Wykaz świadczeń gwarantowanych z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych oraz warunki ich realizacji” – obecnie określone przez Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2010 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych.²

Obecnie rytuksymab (Mabthera®) we wskazaniu reumatoidalne zapalenie stawów na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2010 r., zmieniającego rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych, finansowany jest w ramach programu terapeutycznego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MZIS) o przebiegu agresywnym”. Program ten obejmuje stosowanie czterech leków biologicznych: adalimumab, infliksymab, etanercept i rytuksymab. Dodatkowo terapeutyczny program zdrowotny (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.

Leczeniem I linii w ramach programu u pacjentów chorych na RZS jest inhibitor TNF alfa, który uzyskał status terapii inicjującej. Leczeniem II linii jest inhibitor TNF alfa lub rytuksymab pod warunkiem spełnienia kryteriów kosztowych wyznaczonych dla terapii II linii. Leczeniem III linii jest rytuksymab. W ramach programu dopuszcza się zastosowanie kolejno nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa u jednego pacjenta.

Na dzień opracowywania niniejszego raportu, zgodnie z Komunikatem Ministerstwa Zdrowia (MZ), inhibitorem TNF alfa, który uzyskał status terapii inicjującej dla chorych na RZS jest etanercept (Enbrel). Terapię II linii leczenia stanowi rytuksymab (Mabthera®).

Efektywność kliniczna

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa cyklezonidu rytuksymabu (Mabthera®) w drugim rzucie leczenia biologicznego chorych na reumatoidalne zapalenie stawów w porównaniu z adalimumabem i etanerceptem.

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono łącznie 33 badania, w tym: 2 badania z randomizacją (RCT- *randomised controlled trial*) dla porównania rytuksymabu z placebo oraz 31 badań nierandomizowanych. Przy ocenie wyników wyszukanych dowodów naukowych należy wziąć pod uwagę liczne ograniczenia, m.in.: brak randomizowanych badań klinicznych oceniających rytuksymab w drugim rzucie leczenia biologicznego w bezpośrednim porównaniu z etanerceptem i adalimumabem, brak badań z najwyższego poziomu wiarygodności oceniających etanercept i adalimumab po niepowodzeniu stosowania terapii biologicznej. Ponadto, heterogeniczność badań, w tym dotycząca typów badań klinicznych, populacji, czasu trwania obserwacji, ocenianych

i raportowanych punktów końcowych jest ograniczeniem analizy i umożliwia jedynie przeprowadzenie jakościowego przeglądu dostępnych dowodów naukowych.

Według autorów raportu AOTM, zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi oraz realizowanym w Polsce TPZ, leczeniem drugoliniowym u pacjentów chorych na RZS może być inhibitor TNF alfa (adalimumab, entanercept, infliksymab) lub przeciwciało monoklonalne (rytuksymab). W związku z tym pominięcie przez autorów analizy wnioskodawcy infliksimabu (argumentowane niewskazaniem przez MZ infliksimabu, jako terapii drugorzutowej) jako terapii alternatywnej dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa z rytuksymabem, stanowi jej poważne ograniczenie.

Ocena skuteczności stosowania rytuksymabu w oparciu o randomizowane badania kliniczne

W odniesieniu do oceny skuteczności metotreksatem RTX+MTX w porównaniu z PLA+MTX w grupie chorych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorem TNF-alfa – badanie RELFEX:

- po 24 tyg. obserwacji większy odsetek pacjentów odpowiedział na leczenie według kryteriów klasyfikacyjnych ACR 20, 50, 70 w grupie leczonych RTX+MTX w porównaniu z PLA+MTX;
- zaobserwowano istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie według kryteriów EULAR w grupie leczonych RTX+MTX w porównaniu z PLA+MTX;
- DAS28 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 według skali 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 według HAQ-DI w grupie leczonych RTX+MTX w porównaniu z PLA+MTX; istotnie statystycznie więcej pacjentów uzyskało minimalną klinicznie istotną różnicę (MCID) 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 według skali SF-36 niż w grupie PLA+MTX; chorzy lepiej ocenili swój stan zdrowia w sumarycznej komponentce fizycznej i psychicznej.; istotnie statystycznie więcej pacjentów uzyskało minimalną klinicznie istotną różnicę (MCID) według 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.

W odniesieniu do oceny skuteczności dodatkowego cyklu rytuksymabu (grupa RTX+MTX), w porównaniu z placebo (grupa PLA+MTX), w grupie chorych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorem TNF-alfa i brakiem remisji po pierwszym cyklu RTX – badanie SUNRISE:

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

Bezpieczeństwo stosowania

Ocena bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu w oparciu o ChPL

Poniżej przedstawiono działania niepożądane istotne z punktu widzenia jakości życia pacjenta:

- reakcje w wyniku podania – najczęściej raportowane działania niepożądane – według ChPL jako występujące bardzo częste wpisane są łagodniejsze reakcje na wlew, jako niezbyt częste podane są m.in. obrzęk uogólniony, skurcz oskrzeli, anafilaksja, reakcje rzekomoanafilaktyczne.
- choroby infekcyjne, reaktywacja patogenów – ChPL jako bardzo częste lub częste działania niepożądane podaje zakażenia różnymi patogenami, w tym oportunistycznymi, o różnej lokalizacji i nasileniu niekiedy zakończone zgonem pacjenta.

- nowotwory - w ChPL Mabthery® zawarta jest informacja o możliwości zwiększenia ryzyka rozwinęcia złośliwych zmian nowotworowych w czasie stosowania leków immunomodulujących.
- autoprzeciwiactwa - w czasie stosowania leków biologicznych może dochodzić do powstania autoprzeciwiactw.
- choroby niewydolnościowe serca.

Efektywność kosztowa

Na podstawie wniosków z przeprowadzonej analizy klinicznej dla problemu decyzyjnego nie jest możliwe wiarygodne porównanie skuteczności analizowanych opcji terapeutycznych oraz wnioskowanie o potencjalnej przewadze którejkolwiek z nich. W analizie ekonomicznej przyjęto założenie o porównywalnej skuteczności rytuksymabu, etanerceptu i adalimumabu i przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów dla wyżej wymienionych leków.²

Populację docelową stanowią chorzy na RZS kwalifikujący się do leczenia biologicznego w ramach TPZ. Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów różnicujących analizowane leki, z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Ze względu na charakter schorzenia i przewlekły okres leczenia, horyzont czasowy w analizie przyjęto arbitralnie na 1 rok. W analizie uwzględniono koszty kwalifikacji do leczenia oraz monitorowania terapii, koszty nabycia substancji czynnych oraz koszty podania leków.

Przy ocenie wyników analizy ekonomicznej należy wziąć pod uwagę pewne ograniczenia. M.in. w związku z faktem nieuwzględnienia w analizie klinicznej infliksimabu, jako jednego z komparatorów, zgodnie z obowiązującym TPZ ta substancja lecznicza również nie została wzięta pod uwagę w analizie ekonomicznej. Ponadto, w odniesieniu do danych kosztowych dotyczących warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne, w zakresie terapeutycznych programów zdrowotnych autorzy analizy wnioskodawcy powołują się na obowiązujące na czas jej opracowywania zarządzenie nr 30/2010/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 czerwca 2010 r. Na czas opracowywania niniejszego raportu w tym zakresie obowiązujące było zarządzenie nr 36/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 lipca 2011 r. Każdorazowo przy ocenie kosztów terapii RZS należy brać pod uwagę zmiany, jakie wynikają z kolejnych zarządzeń Prezesa NFZ.

Wyniki analizy:

a) pierwszy rok leczenia:

- zgodnie z analizą podmiotu odpowiedzialnego - koszty całkowite wynoszą: ■ PLN dla RTX, ■ PLN dla ETA i ■ PLN dla adalimumabu (ADA);
- według autorów raportu AOTM - koszty całkowite aktualne na czas opracowywania niniejszego raportu wynoszą: ■ PLN dla RTX, ■ dla etanerceptu (ETA) i ■ dla ADA;

b) kolejny rok leczenia:

- według autorów analizy podmiotu odpowiedzialnego - koszty całkowite wynoszą: ■ PLN dla RTX, ■ dla ETA i ■ PLN dla ADA;
- według autorów raportu AOTM - koszty całkowite aktualne na czas opracowywania niniejszego raportu wynoszą: ■ PLN dla RTX, ■ PLN dla ETA i ■ PLN dla ADA;

Według autorów analizy wnioskodawcy, różnicę w kosztach całkowitych na korzyść rytuksymabu oszacowano na poziomie ■ PLN w porównaniu z etanerceptem. W porównaniu z adalimumabem całkowity koszt terapii był o ■ PLN niższy dla rytuksymabu. Oszacowane różnice były niezależne od stosowania leku w pierwszym i kolejnym roku leczenia.

W związku z zarządzeniem Prezesa NFZ obowiązującym na czas opracowywania niniejszego raportu, różnicę w kosztach całkowitych na korzyść rytuksymabu autorzy raportu AOTM ocenili na poziomie ■ PLN w porównaniu z etanerceptem. W porównaniu z adalimumabem całkowity koszt terapii był o ■ PLN niższy dla rytuksymabu. Oszacowane różnice były niezależne od stosowania leku w pierwszym i kolejnym roku leczenia.²

Wpływ na system ochrony zdrowia

Ograniczeniem analizy jest brak możliwości wiarygodnej oceny wydatków wybiórczo dla II linii leczenia RZS związanych ze stosowaniem rytuksymabu oraz innych leków biologicznych.

Przewidywaną liczbę chorych objętych programem terapeutycznym „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym” w 2011 r. oszacowano na ■■■ (chorzy kontynuujący terapię z 2010 r. i rozpoczynający leczenie w 2011 r.). Łącznie obciążenie budżetowe związane z realizacją programu oszacowano na ■■■ PLN w 2010 i ■■■ PLN w 2011 r. Koszty związane z leczeniem rytuksymabem w 2010 r. oszacowano na ■■■ PLN oraz ■■■ PLN w 2011 r. Koszty te są związane z przewidywanym stosowaniem terapii odpowiednio u ■■■ chorych.

Dla scenariusza minimalnego liczbę chorych leczonych w ramach programu terapeutycznego w 2011 r. oszacowano na ■■■ (chorzy kontynuujący terapię z 2010 r. i rozpoczynający leczenie w 2011 r.). Łączne obciążenia budżetowe oszacowano na ■■■ PLN w 2010 i ■■■ PLN w 2011 r.

Dla scenariusza maksymalnego liczbę chorych leczonych w ramach programu terapeutycznego w 2011 r. oszacowano na ■■■ (chorzy kontynuujący terapię z 2010 r. i rozpoczynający leczenie w 2011 r.). Łączne obciążenia budżetowe oszacowano na ■■■ PLN w 2010 i ■■■ PLN w 2011 r.

Oszacowane wydatki budżetowe są związane z utrzymaniem dostępu do uznanej klinicznie opcji leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów w ramach istniejącego programu terapeutycznego.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

- Wytyczne kliniczne leczenia RZS

Haute Autorite de Sante (HAS, 2007) uważa, że jeśli objawy dużego nasilenia (np. zmiany strukturalne) są obecne od początku, konieczne jest bardziej intensywne leczenie w I linii, takie jak bDMARD (adalimumab, etanercept i infliksymab), najlepiej w skojarzeniu z metotreksatem (klasa A) lub połączenie DMARD np. metotreksat + sulfasalazyna + hydroksychlorochina z glikokortykosteroidami-GKS (klasa A). Brak jest opublikowanych danych pozwalających na zróżnicowanie dostępnych iTNF α pod względem efektywności klinicznej lub strukturalnej. Decyzję podejmuje się w oparciu o: najnowsze dane dotyczące bezpieczeństwa: w rekomendowanych dawkach, ryzyko poważnych infekcji jest podobne przy zastosowaniu anty-TNF α , podczas gdy ryzyko gruźlicy (klasa C) wydaje się większe w grupie infliksymabu i adalimumabu niż etanerceptu; stan pacjenta, stosowanie się do wskazań lekarzy (*compliance*) i możliwości stosowania leczenia skojarzonego z DMARD.

Biorąc pod uwagę długą historię stosowania iTNF α oraz niewielką ilość danych dotyczących długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności rytuksymabu w RZS, jego terapię należy rozpocząć jeśli dwa iTNF α są przeciwwskazane lub były nieefektywne. Kolejny cykl leczenia rytuksymabem rozważa się po co najmniej 6 miesiącach wcześniejszej terapii, gdy wystąpiła odpowiedź na pierwsze podanie i wznowa objawów klinicznych RZS oraz brak jest przeciwwskazań.²

Prescrire (2009), w przypadku braku efektywności terapii MTX po 3 miesiącach lub leczenia ciężkiej (agresywnej) postaci RZS, zaleca schemat MTX + iTNF α . Pod względem wygody stosowania zalecane są adalimumab i etanercept (podanie podskórne s.c.), które według Prescrire charakteryzują się podobnym profilem ryzyka i korzyści (podczas gdy infliksimab podawany jest dożylnie i.v.). Monoterapia iTNF α w I linii nie jest zalecana ze względu na brak istotnych różnic w odniesieniu do MTX. W przypadku nieefektywności MTX+ iTNF α po około 3 miesiącach III linię leczenia stanowi rytuksymab z MTX. Nie ma wiarygodnych dowodów potwierdzających lepszy stosunek korzyści do ryzyka w przypadku zastosowania tocilizumabu lub abataceptu zamiast rytuksymabu.²

Sociedad Española de Reumatología (SER, 2011) we wczesnym RZS zaleca podanie metotreksatu zaraz po rozpoznaniu, niezależnie od kryteriów klasyfikacji ACR. W celu osiągnięcia maksymalnej efektywności należy szybko zwiększać dawkę, aby osiągnąć 20 lub 25 mg 1x/tydz. po 3-4 miesiącach od rozpoczęcia terapii MTX. W niektórych przypadkach wczesnego RZS konieczne jest zastosowanie anty-TNF α w skojarzeniu z MTX w celu osiągnięcia szybkiej remisji, a następnie jej utrzymania za pomocą MTX w monoterapii. Głównym celem w leczeniu RZS jest uzyskanie zadowolającej odpowiedzi, tj. klinicznej remisji albo stanu niskiej aktywności choroby. Aby osiągnąć ten cel leczenie farmakologiczne należy dostosowywać co najmniej raz na 3 miesiące i jeśli nie uzyskano adekwatnej

odpowiedzi lub wystąpiły objawy toksyczności związane z DMARD, należy rozważyć możliwość zmiany leczenia, dodanie nowego leku lub zmianę dawkowania. W przypadku braku odpowiedzi konieczne jest, aby pacjent spełniający określone kryteria włączenia do innej terapii otrzymał kolejne leczenie w możliwie krótkim czasie. W przypadku nieskuteczności lub nietolerancji metotreksatu zaleca się użycie innego DMARD, terapii skojarzonej, czynników biologicznych lub ostatecznie terapii eksperymentalnej. Możliwe jest także zastosowanie innych terapii o efektywności udowodnionej w badaniach klinicznych. Analizowano skuteczność DMARD w monoterapii i skojarzeniu, także w odniesieniu do schematów zawierających lek biologiczny i DMARD inny niż MTX. SER jest zdania, iż połączenie IFX i MTX w przeciwieństwie do innych DMARD (LEF, azatiopryna lub cyklosporyna) może mieć porównywalną skuteczność. Schematy te ogranicza jednak występowanie ciężkich działań niepożądanych, zwłaszcza infekcji. Obecnie nie ma danych pozwalających na określenie najlepszej opcji terapeutycznej po niepowodzeniu pierwszej terapii anty-TNF (możliwe zastosowanie kolejnego iTNF lub wybór terapii blokującej inny szlak: IL-1, kostymulacja limfocytów T, zmniejszenie liczby limfocytów B CD20 pozytywnych). Wyniki badania open-label wskazują, iż u pacjentów z zaostrzeniem RZS leczonych wcześniej lekiem biologicznym i nie otrzymujących już tego leku reinfuzja IFX może być skuteczna i bezpieczna, natomiast w przypadku nieskuteczności terapii lekiem biologicznym: ABT wykazał skuteczność u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na ETN lub IFX, ADA może być skuteczny po niepowodzeniu terapii IFX lub ETN, IFX może być skuteczny po niepowodzeniu terapii ETN, ETN może być skuteczny po niepowodzeniu terapii IFX. Inne czynniki biologiczne, takie jak ABT, RTX, GLM, TCZ oraz certolizumab stanowią alternatywę u pacjentów z brakiem odpowiedzi lub nietolerancją ≥ 1 terapii anty-TNF α . SER podkreśla efektywność infliksimabu, etanerceptu, adalimumabu, rytuksymabu, abataceptu, golimumabu, tocilizumabu i certolizumabu w oparciu o przeglądy systematyczne.²

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, 2007/2010 oraz 2010)

- Wytyczne dla leczenia inhibitorami TNF α są następujące:

1. NICE rekomenduje iTNF α : adalimumab, etanercept i infliksimab jako opcje w leczeniu dorosłych z czynnym RZS (parametr DAS28 > 5,1) potwierdzonym podczas 2. wizyt w odstępie 1 miesiąca, po terapii dwoma lekami DMARD, w tym MTX (jeśli brak przeciwwskazań). Zasadnicza terapia DMARD trwa 6 miesięcy, z 2 mies. w standardowej dawce, o ile znaczna toksyczność nie ograniczy dawki lub czasu leczenia.
2. iTNF α powinny być stosowane w skojarzeniu z MTX. W przypadku nietolerancji MTX lub przeciwwskazań, adalimumab i etanercept stosuje się w monoterapii.
3. Leczenie iTNF α kontynuuje się, jeśli wystąpiła adekwatna odpowiedź (definiowana, jako poprawa o $\geq 1,2$ punkty w DAS28) po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii.
4. Po początkowym wystąpieniu odpowiedzi, terapię należy monitorować nie rzadziej, niż co 6 miesięcy z uwzględnieniem oceny DAS28. Terapię należy zakończyć, jeśli adekwatna odpowiedź nie jest utrzymana.
5. U pacjentów, u których zakończono terapię iTNF α ze względu na działanie niepożądane przed oceną efektywności mającą miejsce po 6 miesiącach można rozważyć zastosowanie alternatywnego iTNF α , po udokumentowanej dyskusji z pacjentem na temat korzyści i ryzyka.
6. NICE nie rekomenduje zwiększania dawek iTNF α ponad zarejestrowaną dawkę początkową.
7. Terapię inicjującą stanowi najtańszy lek (z uwzględnieniem kosztu podania, wymaganej dawki i ceny). Mogą występować różnice w indywidualnych przypadkach ze względu na odmienny sposób podania i schemat leczenia, a także przeciwwskazania lub nietolerancje leczenia.
8. NICE nie rekomenduje zastosowania iTNF α w leczeniu ciężkiej, aktywnej postaci RZS u dorosłych nieleczonych wcześniej metotreksatem ani innym DMARD.
9. Inicjacja terapii iTNF α oraz obserwacja i ocena odpowiedzi oraz działań niepożądanych mogą być prowadzone tylko przez specjalistów reumatologów doświadczonych w stosowaniu iTNF α .

- Wytyczne dla leczenia po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF α są następujące:

1. Rytuksymab w skojarzeniu z MTX jest rekomendowany jako opcja kosztowo-efektywna w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim, aktywnym RZS, u których wystąpiła nieadekwatna odpowiedź lub nietolerancja na leki DMARD, w tym ≥ 1 terapię iTNF α . Leczenia rytuksymabem nie podaje się częściej niż co 6 miesięcy.

2. Terapię rytuksymab + MTX kontynuuje się wyłącznie, gdy osiągnięto adekwatną odpowiedź (definiowaną jako poprawa o $\geq 1,2$ punkty w DAS28) po terapii inicjującej i utrzymuje się ona po ponownym podaniu z interwałem podania ≥ 6 miesięcy.

3. Adalimumab, etanercept, infliksimab i abatacept, w skojarzeniu z MTX są rekomendowane jako opcje terapeutyczne wyłącznie w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną i ciężką postacią RZS, u których wystąpiła nieadekwatna odpowiedź lub nietolerancja na terapię innym DMARD, w tym ≥ 1 terapię iTNF α , i którzy nie mogą otrzymać rytuksymabu ze względu na przeciwwskazania lub u których przerwano leczenie rytuksymabem ze względu na działanie niepożądane. W porównaniu do rytuksymabu leki te charakteryzowały się wysokim współczynnikiem kosztów-efektywności lub były zdominowane przez rytuksymab.

4. Monoterapie adalimumabem i etanerceptem są rekomendowane jako opcje w leczeniu pacjentów z aktywną i ciężką postacią RZS, u których wystąpiła nieadekwatna odpowiedź lub nietolerancja na terapię innym DMARD, w tym ≥ 1 terapię iTNF α , i którzy nie mogą otrzymać rytuksymabu ze względu na przeciwwskazania do podania MTX, lub jeśli leczenie MTX musi zostać przerwane ze względu na działanie niepożądane.

5. Terapię adalimumabem, etanerceptem, infliksimabem i abataceptem kontynuuje się wyłącznie, gdy osiągnięto adekwatną odpowiedź w czasie 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Leczenie należy monitorować (w tym ocena DAS28), co najmniej co 6 miesięcy i kontynuować, jeśli adekwatna odpowiedź utrzymuje się.

6. Przy wykorzystaniu DAS28, specjaliści powinni uwzględnić jakiegokolwiek upośledzenia fizyczne, umysłowe czy trudności w nauce, problemy z komunikacją lub objawy choroby, które mogły negatywnie wpłynąć na ocenę pacjenta i wprowadzić odpowiednią korektę leczenia.

7. Terapię rytuksymabem, etanerceptem, infliksimabem, adalimumabem czy abataceptem inicjuje zespół specjalistów doświadczonych w diagnozie i leczeniu RZS, pod kontrolą reumatologa.

NICE podkreśla, iż ścieżka leczenia po niepowodzeniu terapii iTNF α zależy od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na terapię, doświadczenia klinicznego reumatologa oraz preferencji pacjenta, stąd niemożliwe jest jej ustalenie.²

Według British Society for Rheumatology i British Health Professionals in Rheumatology (BSR, BHRP, 2009) terapia biologiczna (w tym anty-TNF: adalimumab, infliksimab, etanercept i rytuksymab) jest przydatna dla pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na DMARD, jednakże uzyskanie adekwatnej odpowiedzi jest warunkiem kontynuacji leczenia przez dłuższy czas².

- Wytyczne kliniczne leczenia rytuksymabem

Prescrire (2007) określa rytuksymab jako możliwie pomocny (ang. *possibly helpful*). Korzyść z zastosowania metotreksatu z rytuksymabem mogą odnieść pacjenci, u których nie nastąpiła poprawa symptomów RZS po terapii metotreksat + lek anty-TNF α . Ponowne podanie rytuksymabu po skutecznym działaniu pierwszej dawki wydaje się być efektywne. Prescrire podkreśla poważne działania niepożądane związane z rytuksymabem, szczególnie reakcje nadwrażliwości związane z infuzją, infekcje oraz możliwe zwiększenie ryzyka nowotworu w dłuższym horyzoncie czasowym.²

Sociedad Española de Reumatología (SER, grupa ekspertów 2011) opracowała rekomendację dotyczącą zastosowania rytuksymabu w RZS w celu uszczegółowienia wytycznych Sociedad Española de Reumatología dla leków biologicznych. Według niej rytuksymab jest skuteczny jako I lek biologiczny w RZS, jednakże nie jest to wskazanie zarejestrowane. W rekomendowanej dawce lek opóźnia uszkodzenia strukturalne u pacjentów bez wcześniejszego leczenia metotreksatem. Rytuksymab jest skuteczny u pacjentów z nieadekwatną odpowiedzią na terapię inhibitorem TNF α . Leczenie rytuksymabem wydaje się być bardziej efektywne w skojarzeniu z metotreksatem lub innym DMARD (szczególnie leflunomidem) niż rytuksymab w monoterapii. Brak jest dowodów potwierdzających skuteczność dawki 500 mgx2 u pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na terapię inhibitorem TNF α . Pacjenci z satysfakcjonującą odpowiedzią po 1 cyklu leczenia RZS rytuksymabem, mogą odnieść korzyść z kolejnych cykli leczenia. Rytuksymab wykazał efektywność zarówno u pacjentów otrzymujących ustalony schemat leczenia (co 6 miesięcy), jak i otrzymujących rytuksymab rzadziej niż 6 miesięcy. Ustalony schemat pozwala na utrzymanie niskiej aktywności

choroby. Efektywność kolejnego cyklu leczenia rytuksymabem u pacjentów bez wcześniejszej odpowiedzi jest dyskusyjna. W praktyce klinicznej efektywność rytuksymabu lub potrzebę ponownego leczenia określa się poprzez kliniczne wskaźniki aktywności, a nie liczbę limfocytów B w krwi obwodowej. Ocena odpowiedzi na terapię rytuksymabem przeprowadza się około 16 tygodnia. Rekomenduje się okresową ocenę poziomu immunoglobulin. Pacjenci mający otrzymać rytuksymab powinni otrzymywać szczepionki stosowane u pacjentów z obniżoną odpornością. W populacji tej obserwuje się zmniejszenie odpowiedzi na szczepionkę.²

Holandia, College voor Zorgverzekeringen (CVZ, 2006) uważa, że w leczeniu pacjentów z ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów z niewystarczającą odpowiedzią na wcześniejszą terapię, w tym ≥ 1 optymalne leczenie anty-TNF α , rytuksymab jest wartościową alternatywą dla inhibitorów TNF α lub leczenia konwencjonalnego. Skuteczność rytuksymabu w skojarzeniu z metotreksatem wykazano po 24 tyg. terapii (jednakże w czasie przygotowania raportu nie były dostępne wyniki dla progresji ocenionej radiologicznie). Odsetek odpowiedzi wydaje się spadać w tempie porównywalnym z inhibitorami TNF α . Jeżeli w czasie 3 miesięcy u pacjenta nie wystąpi odpowiedź na leczenie lub będzie ona niewystarczająca, leczenie należy przerwać.²

Swiss Medical Weekly (SMW, konsensus grupy ekspertów, 2010) wydał rekomendację, która dotyczy problemu ponownego podania rytuksymabu (długi interwał między dawkami jest cechą charakterystyczną dla rytuksymabu), koniecznego dla utrzymania długoterminowej kontroli RZS, w oparciu o kryteria odpowiedzi EULAR i wartość DAS28. Konsensus uzyskał aprobatę Szwajcarskiego Towarzystwa Reumatologicznego (SSR/SGR) i zostanie wykorzystany przy tworzeniu wytycznych dla terapii rytuksymabem.²

Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Scottish Medicines Consortium (SMC, 2006) rekomenduje finansowanie rytuksymabu (Mabthera[®]) stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką aktywną postacią RZS, u których wystąpiła nieadekwatna odpowiedź lub nietolerancja na DMARD, w tym inhibitory TNF α . Rytuksymab w skojarzeniu z MTX łagodzi objawy choroby, poprawia jakość życia pacjentów oraz zapobiega uszkodzeniu stawów w porównaniu z MTX w monoterapii u pacjentów z RZS z nieadekwatną odpowiedzią na metotreksat oraz nieadekwatną odpowiedzią/nietolerancją ≥ 1 terapii inhibitorem TNF α . Leczenie należy kontynuować wyłącznie u pacjentów, którzy osiągają odpowiedź wg ACR ≥ 20 . Rytuksymab jest opcją kosztowo-efektywną, jeśli czas leczenia pacjentów odpowiadających na początkowe leczenie nie jest krótszy niż 6 miesięcy.

SMC opiera się na nieaktualnych obecnie rekomendacjach NICE 2002 i BSR 2005 (zastosowanie rytuksymabu po ≥ 1 terapii inhibitorem TNF α oraz ≥ 2 terapii DMARD, w tym MTX).²

NHS Regional Drug & Therapeutics Centre/ North East Treatment Advisory Group (RDTC/NETAG, 2011). Rekomendacja dotyczy wskazań nierejestrowanych i nieuwzględnionych przez NICE dla rytuksymabu. NETAG zaleca rytuksymab w skojarzeniu z metotreksatem jako terapię biologiczną I linii leczenia aktywnego RZS w przypadku występowania absolutnych przeciwwskazań dla zastosowania inhibitorów TNF α , jednakże wskazuje na brak dowodów na zastosowanie rytuksymabu u pacjentów z RZS z współwystępującą śródmiąższową chorobą płuc lub nieokreślonym zwłóknieniem płuc (które nie są jednak postrzegane przez NETAG jako absolutne przeciwwskazanie dla anty-TNF α). Oczekuje się, iż populacja ta będzie niewielka. Jednocześnie NETAG nie rekomenduje rytuksymabu w monoterapii lub skojarzeniu z innym niż metotreksat DMARD, dopuszczając możliwość podjęcia indywidualnej decyzji refundacyjnej w takich przypadkach.²

Kanada, Committee to Evaluate Drugs (CED, 2008) rekomenduje finansowanie rytuksymabu w leczeniu RZS pod warunkiem spełnienia następujących kryteriów:

- dorośli pacjenci z ciężką aktywną postacią RZS, u których nie uzyskano adekwatnej odpowiedzi na terapię 2 lekami anty-TNF α . Nie należy stosować rytuksymabu jednocześnie z innymi inhibitorami TNF α .
- brak odpowiedzi na leczenie DMARD lub nietolerancja terapii DMARD (zgodnie z *Individual Clinical Review criteria for biologics*).

- pacjenci RF+ lub z potwierdzonym radiologicznie reumatoidalnym uszkodzeniem stawów i ≥ 5 obrzękniętymi stawami.
 - zatwierdzone dawkowanie rytuksymabu to 1000 mg, powtórzone w odstępie 2 tyg.
 - ponowne zastosowanie rytuksymabu rozważa się po czasie ≥ 6 miesięcy od podania wcześniejszej dawki u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź, a następnie efekt ten utracono.
- Wykazano korzyści kliniczne wynikające z zastosowania rytuksymabu, ponadto koszt leku jest zbliżony do podobnych produktów leczniczych, obecnie finansowanych ze środków publicznych.²

Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC / CADTH, 2007) rekomenduje finansowanie rytuksymabu stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką aktywną postacią RZS, u których nie uzyskano adekwatnej odpowiedzi na terapię inhibitorem TNF α . Nie należy stosować rytuksymabu jednocześnie z innymi lekami anty-TNF α . Według CEDAC dostępne dowody potwierdzające efektywność i bezpieczeństwo powtarzanych dawek, jak również wpływ rytuksymabu na strukturalne uszkodzenie stawów w RZS są niewystarczające. Ponowne zastosowanie rytuksymabu rozważa się po czasie ≥ 6 miesięcy od wcześniejszej dawki u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź (definiowaną jako ACR20 lub 1,2 punktowa poprawa w skali DAS28), a następnie efekt ten utracono. Przy założeniu odstępu 6-12 miesięcy pomiędzy terapiami rytuksymabem koszt tego leku jest porównywalny z innymi lekami anty-TNF α . Ocenę ekonomiczną przeprowadzono z rozważeniem strategii terapeutycznej: DMARD + etanercept, rytuksymab+ metotreksat, adalimumab+ metotreksat, infliksimab + metotreksat, leflunomid+ metotreksat, złoto, cyklosporyna i opieka paliatywna).²

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 21 października 2009 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PL-460-8365-91/GB/09) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego rituximab (Mabthera®)”, na podstawie art. 31 e ust. 1, art. 31 f ust. 5 oraz 31 h ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), oraz po uzyskaniu Stanowiska 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®)”.

Piśmiennictwo

1. 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®)”.
2. Raport Nr: AOTM-OT-0193. Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego rytuksymab (Mabthera®). Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.
3. Charakterystyka produktu leczniczego.