



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej
nr 109/2011 z dnia 19 grudnia 2011 r.
w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki
zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego
zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia
stawów o przebiegu agresywnym” jako świadczenia
gwarantowanego**

Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” w nowym brzmieniu jako świadczenia gwarantowanego pod warunkiem obniżenia ceny terapii tocilizumabem do poziomu ceny terapii innymi biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby.

Uzasadnienie

W proponowanym programie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym prowadzone będą terapie stosowane w aktualnie działającym programie, pozytywnie zaopiniowane przez Radę Konsultacyjną w poprzednich stanowiskach oraz zostanie włączony nowy lek – tocilizumab – który również został już pozytywnie zarekomendowany przez Radę. Rada podtrzymuje zalecenie dotyczące obniżenia ceny tocilizumabu – dowody naukowe wskazują, że korzyści ze stosowania tego leku są porównywalne do korzyści ze stosowania pozostałych leków biologicznych, wobec czego koszt terapii tocilizumabem dla płatnika nie powinien być wyższy od kosztu pozostałych terapii biologicznych stosowanych w programie.

Tryb przygotowania stanowiska

Niniejsze stanowisko wydane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 1. czerwca 2011 r. (znak pisma: MZ-PL-460-9735-420/BRB/11), w oparciu o opracowanie Agencji Oceny Technologii Medycznych „Propozycja zmian warunków realizacji świadczenia w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym””.¹

Rada Konsultacyjna dotychczas trzykrotnie rozpatrywała zlecenia dotyczące stosowania leków biologicznych w programie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), a następnie programu leczenia RZS i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (MIZS). W uchwale z dnia 16 października 2008 r. Rada rekomendowała kontynuację finansowania etanerceptu, infliksymabu i adalimumabu w leczeniu I rzutu RZS, a w kolejnych stanowiskach odnoszono się pozytywnie do proponowanych przez Ministra Zdrowia zmian warunków realizacji świadczenia.³⁻⁵ W odrębnym stanowisku z dnia 7 listopada 2011 r. Rada rekomendowała utrzymanie finansowania rytuksymabu w leczeniu RZS pod warunkiem znaczącego obniżenia jego ceny.⁶ Ponadto, w stanowisku z dnia 15 lutego 2010 r. Rada zarekomendowała również zakwalifikowanie tocilizumabu do programu leczenia RZS pod warunkiem, że koszt leczenia nie będzie wyższy niż koszt



„terapii inicjującej” w leczeniu RZS, na okres dwóch lat, po których podmiot odpowiedzialny miałby przedstawić dane dotyczące bezpieczeństwa leku.⁷

Podczas posiedzenia Rady Konsultacyjnej w dniu 19. grudnia 2011 r. rozpatrywano, zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia⁸, zasadność wprowadzenie w programie proponowanych zmian.

Problem zdrowotny

Realizowany obecnie program adresowany jest do chorych z rozpoznaniem reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS; ICD-10: M 05 – serododatnie reumatoidalne zapalenie stawów, M 06 – seroujemne reumatoidalne zapalenie stawów) lub młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS; ICD-10: młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów), u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi lekami modulującymi przebieg choroby oraz pacjentów z RZS i MIZS o przebiegu agresywnym, pacjentów z RZS z dominującym zajęciem kończyn dolnych, pacjentów z MIZS o określonej liczbie stawów obrzękniętych i stawów o ograniczonej ruchomości oraz z innymi postaciami RZS i MIZS (w oparciu o szczegółowe, dodatkowe kryteria kwalifikacji). Szczegółowe kryteria kwalifikacji odnoszą się do przebiegu poprzednich terapii oraz postaci, stopnia aktywności i powikłań choroby w poszczególnych subpopulacjach pacjentów.⁸

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS, gościec) 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. Częstość występowania RZS wynosi 0,3-2,0%, najczęściej przyjmuje się chorobowość na poziomie 1,0%. Szczyt zachorowalności przypada na 4. i 5. dekadę życia. Kobiety chorują 3 razy częściej niż mężczyźni. RZS jest chorobą nieuleczalną, postępującą, w leczeniu której dąży się do uzyskania i utrzymania jak najdłuższej remisji, a co z tym związane – poprawy jakości życia. Szacuje się że ok. 50% chorych po 5 latach traci zdolność do pracy, a po 10 latach liczba ta wzrasta do 100%.^{1,9}

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) jest najczęstszą przewlekłą układową chorobą tkanki łącznej wieku rozwojowego o podłożu autoimmunologicznym. Według kryteriów przyjętych przez *International League of Associations for Rheumatology* (ILAR), MIZS jest heterogenną grupą zapaleń stawów rozpoczynających się przed 16. rokiem życia i trwających co najmniej 6 tygodni. MIZS może wystąpić w każdym wieku, ale przypadki poniżej 6 miesiąca życia są niezmiernie rzadkie. Szczyt zachorowań stwierdza się między 1. a 3. rokiem życia, częściej u dziewczynek. W Polsce brak jest wiarygodnych danych epidemiologicznych dotyczących MIZS; dostępne dane wskazują, że liczba nowych zachorowań wynosi 7/100 000 dzieci rocznie. Wyróżnia się 7 podtypów MIZS o odmiennym obrazie klinicznym i laboratoryjnym, z czym związane są różnice w rokowaniu. Zdiagnozowany podtyp choroby decyduje o postępowaniu terapeutycznym. MIZS różni się od RZS u osób dorosłych m.in. częstszym uogólnieniem procesu chorobowego, jak również zaburzeniami rozwojowymi, następującymi w wyniku niekorzystnego wpływu choroby na rozwój kości i stawów. Może prowadzić do kalectwa i niepełnosprawności, która trwa także w życiu dorosłym, a nawet śmierci w przypadku agresywnego przebiegu.^{1,10}

Obecna standardowa terapia

Aktualnie w Polsce funkcjonuje program zdrowotny finansowany z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia, w którym pacjenci z RZS i MIZS mogą być leczeni następującymi lekami biologicznymi: adalimumabem (Humira), etanerceptem (Enbrel), infliksymabem (Remicade) i rytuksymabem (MabThera). Każdy z wymienionych leków wymaga jednoczesnego podawania metotreksatu, a jeżeli nie jest to możliwe, etanercept i adalimumab mogą być stosowane w monoterapii.¹¹

Adalimumab (Humira) jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym wiążącym się swoiście z TNF i neutralizującym biologiczną czynność TNF, poprzez blokowanie jego interakcji z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki, moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej, odpowiadających za migrację leukocytów. Lek podawany jest we wstrzyknięciach podskórnych.¹² Dawkowanie w ocenianym programie: 40 mg co dwa tygodnie.¹¹

Etanercept (Enbrel) jest białkiem receptorowym p75 Fc, wiążącym się z ludzkim czynnikiem martwicy nowotworów, które biologicznie jest dimerem chimerycznego białka i stanowi połączenie domeny receptora 2 ludzkiego czynnika martwicy nowotworów (TNFR2/p75) z zewnątrzkomórkowymi ligandami domeny Fc ludzkiej IgG1. Podawany jest we wstrzyknięciach podskórnych.¹³ Dawkowanie w programie: dorośli – 50 mg co tydzień; dzieci – 0,4 mg/kg masy ciała (maks. 25 mg), 2 razy w tygodniu, z możliwością przejścia na podawanie raz w tygodniu.¹¹

Inflixymab (Remicade) jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 wiążącym się z dużym powinowactwem z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego TNF-alfa ale nie wiążącym się z limfotoksyną alfa. Podawany jest we wlewie dożylnym.¹⁴ Dawkowanie w programie: 3 mg/kg masy ciała w dniach 0, 14 i 24, a następnie w każdym kolejnym 56 dniu (co 8 tygodni).¹¹

Rytuksymab (MabThera) jest ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20. Podawany jest w infuzji dożylniej jako 2 infuzje po 1000 mg w dniach 0 i 14.¹⁵ Kolejny cykl leczenia podawany jest nie wcześniej niż po ocenie efektywności leczenia po 180 dniach terapii.¹¹

Leczeniem pierwszoliniowym w ramach programu u pacjentów chorych na RZS jest inhibitor TNF-alfa, który uzyskał status terapii inicjującej. Terapia ta jest wskazywana w komunikacie Ministra Zdrowia raz na 6 miesięcy, na podstawie kosztów dla płatnika publicznego (terapią inicjującą jest terapia najtańsza). Leczeniem drugoliniowym jest inhibitor TNF-alfa lub rytuksymab pod warunkiem spełnienia kryteriów kosztowych wyznaczonych dla terapii drugiej linii; terapią trzecioliniową jest rytuksymab. Dopuszcza się zastosowanie kolejno nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF-alfa u jednego pacjenta. Świadczeniobiorcy z MIZS kwalifikowani są do leczenia inhibitorami TNF-alfa: w przypadku adalimumabu - pacjenci w wieku 13 lat i powyżej; w przypadku etanerceptu – pacjenci powyżej 4 roku życia. U dzieci w wieku 13 lat i powyżej produkt leczniczy używany w terapii MIZS jest wskazywany w komunikacie Ministra Zdrowia raz na 6 miesięcy.¹¹

Opis świadczenia

Opiniowany program, podobnie jak aktualnie działający, obejmuje stosowanie adalimumabu, etanerceptu, inflixymabu i rytuksymabu. Najważniejszą spośród proponowanych zmian jest wprowadzenie do programu nowej substancji czynnej – tocilizumabu (RoActemra), który miałby być stosowany u chorych na RZS, jako terapia drugoliniowa, w skojarzeniu z metotreksatem, a w przypadku niemożności podania metotreksatu – w monoterapii.^{1,8} Obecnie produkt leczniczy RoActemra nie jest finansowany ze środków publicznych.

Tocilizumab (RoActemra) jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, skierowanym przeciwko receptorowi dla ludzkiej interleukiny-6 (IL-6) - plejotropowej cytokiny prozapalnej. Dawkowanie w programie: 8 mg/kg masy ciała, lecz nie mniej niż 480 mg i nie więcej niż 800 mg, raz na 4 tygodnie (+/- 3 dni), z możliwością podawania 4 mg/kg masy ciała, w klinicznie uzasadnionych przypadkach.¹⁶

Produkt RoActemra, w skojarzeniu z metotreksatem, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia jednym lub kilkoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby lub inhibitorami TNF. Może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub u pacjentów, u których kontynuacja leczenia metotreksatem nie jest wskazana. Produkt wskazany jest również w leczeniu czynnego MIZS o początku uogólnionym u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi i kortykosteroidami systemowymi. W tym wskazaniu produkt może być podawany w monoterapii (w przypadku nietolerancji metotreksatu oraz u pacjentów, u których leczenie metotreksatem nie jest wskazane) lub w skojarzeniu z metotreksatem.¹⁶

Efektywność kliniczna

Efektywność kliniczna wszystkich produktów leczniczych, które miałyby być stosowane w ramach opiniowanego programu, była już oceniana przez Radę Konsultacyjną i w przypadku każdego z leków

wynik tej oceny był pozytywny.³⁻⁷ Za zgodą Ministra Zdrowia aktualną ocenę Agencja ograniczyła do oceny zmian wprowadzanych nową wersją programu, w porównaniu z programem aktualnie działającym, w związku z czym Radzie nie przedstawiono nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności wcześniej ocenionych leków.^{1,2}

Rozpatrując skuteczność etanerceptu, adalimumabu i infliksymabu w RZS Rada stwierdziła, że z rekomendacji NICE, *American College of Rheumatology* oraz *British Society of Rheumatology* (BSR) wynika, że wszystkie trzy wnioskowane preparaty wykazują podobną, dużą skuteczność w porównaniu do placebo. Inhibitory TNF-alfa stosowane w RZS poprawiają jakość życia, hamują aktywność choroby i zmniejszają postęp zmian radiologicznych oraz mogą powodować ustępowanie obecnych nadżerek. W rejestrze BSR, po 6 miesiącach terapii dobrą odpowiedź na leczenie uzyskano u 18% leczonych, u 49% umiarkowaną i u 32% słabą. Po roku wyniki leczenia wynosiły odpowiednio 17%, 38% i 44%.³

Rozpatrując skuteczność rytuksymabu w I i II linii leczenia RZS Rada stwierdziła, że efektywność kliniczna rytuksymabu we wspomnianym wskazaniu jest porównywalna do efektywności pozostałych leków stosowanych w programie. Ponieważ nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio rytuksymab z adalimumabem i etanerceptem, w ocenie skuteczności rytuksymabu i aktywnych komparatorów wykorzystano badania o niższej wiarygodności. W porównaniu z placebo (+metotreksat) wykazano, że rytuksymab (+metotreksat) jest bardziej skuteczny w zakresie: odpowiedzi wg kryteriów ACR 20, 50, 70; odpowiedzi wg kryteriów EULAR; wskaźnika DAS 28; zmiany liczby obrzękniętych stawów; zmniejszenia nasilenia bólu i stopnia niepełnosprawności oraz pod względem jakości życia.⁶

Rozpatrując skuteczność tocilizumabu w RZS Rada oparła się na wynikach bezpośredniego porównania tocilizumabu z placebo, metotreksatem oraz tocilizumabu z metotreksatem w porównaniu do metotreksatu w monoterapii. Ocenianymi punktami końcowymi były wartości odsetka uzyskania poprawy wg. skali ACR (ACR 20, ACR 50, ACR 70) oraz wskaźnik aktywności choroby dla 28 stawów DAS 28. W zakresie punktu końcowego ACR 20, ACR 50, ACR 70 tocilizumab był skuteczniejszy od metotreksatu i placebo. Tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem był skuteczniejszy od metotreksatu. W zakresie punktu końcowego – remisja wg DAS 28, tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem był skuteczniejszy od metotreksatu w monoterapii. Ponadto wyniki pośredniego porównania tocilizumabu w stosunku do infliksimabu i etanerceptu wskazywały, że tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem jest bardziej skuteczny od infliksymabu w skojarzeniu z metotreksatem w zakresie punktów końcowych: ACR 50, ACR 70 i DAS 28 oraz że tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem jest bardziej skuteczny od etanerceptu w skojarzeniu z metotreksatem w zakresie punktu końcowego DAS 28. Nie wykazano istotności statystycznej różnic pomiędzy tocilizumabem w monoterapii i etanerceptem w monoterapii w zakresie żadnego z ocenianych punktów końcowych.⁷

W ramach przeglądu wytycznych praktyki klinicznej zidentyfikowano 5 rekomendacji odnoszących się do stosowania tocilizumabu w terapii pacjentów z RZS po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa. Pozytywnie do leczenia tocilizumabem odnosi się *European League Against Rheumatism* (EULAR; 2010), hiszpańskie stowarzyszenie *Sociedad Española de Reumatología* (2011; podkreślono, że efektywność leków biologicznych, w tym tocilizumabu, wykazano w przeglądach systematycznych) i *Japan College of Rheumatology* (2009; rekomendację oparto na badaniach przeprowadzonych w Japonii, w których tocilizumab stosowano w monoterapii, na badaniach europejskich i porejestacyjnym badaniu bezpieczeństwa, obejmującym 3000 przypadków; siłę dowodów stanowiących podstawę rekomendacji sklasyfikowano jako „A – rekomendacja oparta na dowodach wysokiej jakości”).^{1, 17-19} *Prescrire* (2009, 2010) stwierdza, na podstawie porównania pośredniego, że tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem nie jest bardziej skuteczny od rytuksymabu, nie ma także dowodów na to, że tocilizumab jest lekiem lepiej tolerowanym, w związku z czym u pacjentów po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TNF-alfa zaleca stosowanie rytuksymabu.^{1,20,21}

Bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo produktów leczniczych, które miałyby być stosowane w ramach opiniowanego programu było już oceniane przez Radę Konsultacyjną i w przypadku leków obecnie stosowanych w programie wynik tej oceny był pozytywny.³⁻⁶ W przypadku tocilizumabu Rada zaleciła powtórny ocenę bezpieczeństwa po dwóch latach od rekomendowanej przez Radę kwalifikacji tego leku do programu.⁷ Za zgodą Ministra Zdrowia aktualną ocenę Agencja ograniczyła do oceny zmian wprowadzanych nową wersją programu, w porównaniu z programem aktualnie działającym, w związku z czym Radzie nie przedstawiono nowych dowodów naukowych dotyczących bezpieczeństwa wcześniej ocenionych leków.^{1,2}

U pacjentów przyjmujących adalimumab najczęściej występowały bóle i zawroty głowy, infekcje, kaszel, biegunki, wysypki, rzadziej wzrost aktywności enzymów wątrobowych. Do częstych działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem etanerceptu należą infekcje, reakcje alergiczne oraz gorączka. Notowano również wzrost aktywności enzymów wątrobowych. Lek może także powodować zmiany demielinizacyjne, drgawki, apłazję szpiku, objawy toczniopodobne, infekcje oportunistyczne i gruźlicę. Do najczęściej wykazywanych działań niepożądanych infliksymabu należały reakcje związane z infuzją leku (duszność, pokrzywka i ból głowy), a także infekcje, zaburzenia układu immunologicznego, biegunki oraz wzrost aktywności enzymów wątrobowych.³

Na podstawie oceny bezpieczeństwa rytuksymabu stwierdzono, że większość działań niepożądanych występowała z taką samą częstością u pacjentów przyjmujących rytuksymab z metotreksatem jak i placebo z metotreksatem. Istotnie statystycznie różnice wykazano w stosunku do: infekcji dróg moczowych (częstsze w grupie placebo+metotreksat) oraz występowania nudności (częstsze w grupie rytuksymab+metotreksat).⁶

W stanowisku z dnia 15. lutego 2010 roku, dotyczącym finansowania tocilizumabu u chorych na RZS, Rada stwierdza, że do bardzo często występujących działań niepożądanych u chorych leczonych tocilizumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) należą zakażenia górnych dróg oddechowych, natomiast do często występujących – zapalenie tkanki łącznej, zapalenie płuc, opryszczka wargowa, półpasiec, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka, wysypka, świąd, ból, głowy, zawroty głowy, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, nadciśnienie tętnicze, leukopenia, neutropenia, hipercholesterolemia i zapalenie spojówek. Z uwagi na większe ryzyko infekcji u chorych stosujących tocilizumab oraz nie w pełni poznany potencjał karcinogeny Rada Konsultacyjna zaleciła wprowadzenie wymogu przedstawienia po okresie dwóch lat danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tego leku.¹⁶

Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika

Z perspektywy kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego, najbardziej istotną zmianą w nowym programie leczenia TPZ i MIZS, w porównaniu do aktualnej wersji programu, jest uwzględnienie nowej substancji czynnej – tocilizumabu (RoActemra), który miałby być stosowany tylko u chorych z RZS. Opłacalność stosowania tocilizumabu w programie leczenia RZS oraz wpływ włączenia wspomnianego leku do programu na budżet płatnika publicznego były już przedmiotem stanowiska Rady, z dnia 15 lutego 2010 r.⁷ Na posiedzeniu w dniu 19 grudnia 2011 r. Radzie nie przedstawiono nowych analiz dotyczących tego problemu decyzyjnego. Lek ten nadal nie podlega finansowaniu ze środków publicznych, Agencja nie otrzymała również informacji o zmianie propozycji ceny produktu RoActemra.

W przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny analizie użyteczności kosztów inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ICER) dla tocilizumabu oszacowano na ok. █████ zł w przypadku porównania do etanerceptu w monoterapii i na ok. █████ zł w przypadku porównania do etanerceptu w terapii skojarzonej z metotreksatem. Wartość ICER dla terapii skojarzonej tocilizumabem z metotreksatem w porównaniu z infliksymabem z metotreksatem oszacowano na ok. █████ zł.⁷

W przedstawionej analizie wpływu na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia wzrost wydatków NFZ wynikający z wprowadzenia tocilizumabu do terapeutycznego programu zdrowotnego leczenia RZS

oszacowano na ok. █████ zł w pierwszym roku do ok. █████ zł w roku piątym od wprowadzenia leku do programu.⁷

Podmiot odpowiedzialny właściwy dla produktu leczniczego RoActemra przekazał Agencji informację o przedstawionej Ministrowi Zdrowia ofercie współfinansowania terapii produktami RoActemra i Mabthera w dniu 14. grudnia 2010 r., Agencja nie jest jednak w posiadaniu szczegółowych informacji dotyczących wspomnianej oferty.¹

Odnaleziono rekomendacje dotyczące finansowania tocilizumabu w leczeniu RZS ze środków publicznych, wydane przez 7 zagranicznych agencji HTA: francuską HAS (2009), holenderską CVZ (2009), szkocką SMC (2009), szwedzką TLV (2009), brytyjską NICE (2010), australijską PBAC (lipiec 2009, listopad 2009, marzec 2010) i kanadyjską CADTH (2010).¹ We wszystkich wspomnianych dokumentach rekomendowano finansowanie tocilizumabu w RZS, w zakresie ograniczonym do określonych subpopulacji. NICE zaleca stosowanie tocilizumabu u pacjentów z RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, z nieadekwatną odpowiedzią na ≥ 1 terapię inhibitorem TNF-alfa i rytuksymab lub u których zastosowanie rytuksymabu jest przeciwwskazane lub musi zostać przerwane ze względu na działania niepożądane, co uzasadniono efektywnością kosztową w ww. populacji, nie rekomenduje natomiast stosowania tocilizumabu z metotreksatem u pacjentów z nieadekwatną odpowiedzią na ≥ 1 terapię DMARD, jako alternatywy dla inhibitorów TNF-alfa, jak również u pacjentów z nieadekwatną odpowiedzią na ≥ 1 terapię inhibitorem TNF-alfa, przed terapią rytuksymabem lub jako jego alternatywy. NICE nie rekomenduje również tocilizumabu w monoterapii ze względu na nieefektywne kosztowo zużycie środków NHS oraz niezgodność populacji w RCT z zarejestrowanym wskazaniem (pacjenci nieleczeni DMARD). W przytoczonej rekomendacji zwrócono uwagę na niepewność dotyczącą długoterminowej efektywności tocilizumabu z metotreksatem, wyższe koszty podania i monitorowania leczenia w porównaniu z etanerceptem (inny sposób podania) oraz niższy koszt rytuksymabu.^{1,22}

Dodatkowe uwagi Rady

Agencja i eksperci kliniczni zgłosili niezgodność niektórych zapisów opiniowanego programu z aktualnymi charakterystykami produktów leczniczych (ChPL) w następującym zakresie:

- zgodnie z ChPL adalimumab może być już stosowany u pacjentów od 4. roku życia; zapisy w programie dopuszczają stosowanie adalimumabu od 13 r.ż.;
- zgodnie z aktualną ChPL tocilizumab jest zarejestrowany w dawce 8 mg/kg masy ciała, a u osób powyżej 100 kg – nie więcej niż 800 mg, zatem u osoby ważącej 50 kg zalecana dawka zgodna z ChPL to 400 mg;
- zapisy programu zawierają wymóg „zgody na świadomą kontrolę urodzeń” do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki tocilizumabu; zgodnie z ChPL produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia lekiem RoActemra i do 3 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Ponadto, w opinii jednego z ekspertów wskazania dla tocilizumabu powinny być rozszerzone na pacjentów z uogólnioną postacią MIZS od 2 r.ż., ze względu na to, że rejestracja tego leku od 3 sierpnia br. obejmuje także takie wskazanie.

Rada Konsultacyjna przychyliła się do powyższych uwag i zaleca dokonanie korekt w zapisach programu w sposób zapewniający ich zgodność z aktualnymi ChPL produktów leczniczych stosowanych w programie.

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

Piśmiennictwo

1. Opracowanie „Propozycja zmian warunków realizacji świadczenia w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, Agencja Oceny Technologii Medycznych, Warszawa, grudzień 2011. Dokument stanowiący załącznik do pisma znak AOTM-OT-431-4(37)/[redacted]/2011 z dnia 13. grudnia 2011 r.
2. Korespondencja z Ministerstwem Zdrowia – pisma z dnia 13 października 2011 r. znak: MZ-PL-460-9735-511/BRB/11 oraz 30 listopada 2011 r. znak: MZ-PLA-460-12971-22/BRB/11.
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rada Konsultacyjna. Uchwała nr 52/15/2008 z dnia 16 października 2008 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych w terapeutycznym programie zdrowotnym „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów” etanerceptu (Enbrel®), adalimumabu (Humira®), infliksimabu (Remicade®) oraz wyłonienia „terapii inicjującej”.
4. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 20/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009 r. w sprawie zmiany warunków realizacji następujących świadczeń gwarantowanych, terapeutyczne programy zdrowotne: (...).
5. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 36/12/2010 z dnia 24 maja 2010 r. w sprawie zmiany poziomu oraz sposobu finansowania, a także zmiany warunków realizacji świadczenia w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”.
6. 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®)”.
7. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 13/4/2010 z dnia 15 lutego 2010 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego tocilizumab (RoActemra®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.
8. Korespondencja z Ministerstwem Zdrowia - pismo z dnia 1. czerwca 2011 r., znak MZ-PL-460-9735-420/BRB/11.
9. Szczeklik A. red. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010.
10. Puszczewicz M. Wielka interna – reumatologia. Medical Tribune Polska, Warszawa 2010.
11. Wykaz świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych oraz warunki ich realizacji. Załącznik do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2009 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych (Dz.U.09.140.1148 z późn. zm.).
12. Charakterystyka produktu leczniczego Humira
13. Charakterystyka produktu leczniczego Enbrel
14. Charakterystyka produktu leczniczego Remicade
15. Charakterystyka produktu leczniczego MabThera
16. Charakterystyka produktu leczniczego RoActemra
17. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gorter S, Knevel R, Nam J, Schoels M, Aletaha D, Buch M, Gossec L, Huizinga T, Bijlsma JW, Burmester G, Combe B, Cutolo M, Gabay C, Gomez-Reino J, Kouloumas M, Kvien TK, Martin-Mola E, McInnes I, Pavelka K, van Riel P, Scholte M, Scott DL, Sokka T, Valesini G, van Vollenhoven R, Winthrop KL, Wong J, Zink A, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jun;69(6):964-75. Epub 2010 May 5. Review. Erratum in: *Ann Rheum Dis.* 2011 Aug;70(8):1519.
18. GUIPCAR. *Guía de Práctica Clínica para el Manejo de la Artritis Reumatoide* 2007, Actualización Marzo 2011 http://www.ser.es/practicaClinica/Guias_Practica_Clinica.php
19. Koike R, Harigai M, Atsumi T, Amano K, Kawai S, Saito K, Saito T, Yamamura M, Matsubara T, Miyasaka N. Japan College of Rheumatology 2009 guidelines for the use of tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2009;19(4):351-7.
20. Tocilizumab: new drug. Rheumatoid arthritis: another 'mab', no therapeutic advantage. *Prescrire Int.* 2009 Oct;18(103):198-201.
21. Rheumatoid arthritis: choice of antirheumatic treatment. Methotrexate first. *Prescrire Int.* 2010 Feb;19(105):30-4.
22. NICE technology appraisal guidance 198. Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. National Institute for Health and Clinical Excellence, Issue date: August 2010.