



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku MabThera (rytuksymab)
w ramach programu lekowego: leczenie aktywnej
postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń
(GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń
(MPA) (ICD-10: M31.3, M31.8)**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4351-24/2015

Data ukończenia: 22 lipiec 2015 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Roche Polska Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Roche Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Polska Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926, z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

AAV – (ang. – <i>ANCA-associated vasculitis</i>) zapalenie naczyń związane z przeciwciałami ANCA
AE – Analiza Ekonomiczna
Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych
ANCA – przeciwciało przeciwko cytoplazmie neutrofilów
AOS – ambulatoryjna opieka specjalistyczna
AWA – analiza weryfikacyjna Agencji
AZA – azatiopryna
BHPR – <i>British Health Professionals in Rheumatology</i>
BSR – <i>The British Society for Rheumatology</i>
BVAS – <i>Birmingham Vasculitis Activity Score</i>
CCA – ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CD – cena detaliczna
CH – cena hurtowa
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI – (ang. – <i>Confidence Interval</i>) przedział ufności
CRP – białko C-reaktywne
CUA – ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CYC – cyklofosfamid
CZN – cena zbytu netto
EMA – (ang. <i>European Medicines Agency</i>) Europejska Agencja Leków
ERG – ang. <i>Evidence Review Group</i>
EULAR – (ang. <i>European League Against Rheumatism</i>) Europejska Liga do Walki z Chorobami Reumatycznymi
FVSG – <i>French Vasculitis Study Group</i>
GBP – funt szterling
GPA – ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (Wegenera)
GSK – glikokortykosteroidy
i.v. – (ang. – <i>intravenous</i>) podanie dożylnie
ICHCC – (ang. – <i>International Chapel Hill Consensus Conference</i>) Międzynarodowa Konferencja Uzgodnieniowa w Chapel Hill
ITT – (ang. – <i>intention-to-treat</i>) analiza zgodna z intencją leczenia
JGP – Jednorodne Grupy Pacjentów
Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KZN – kłębuszkowe zapalenie nerek
LEF – leflunomid
Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
MD – (ang. – <i>Mean Difference</i>) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)
MMF – mykofenolan mofetylu
MPA – mikroskopowe zapalenie naczyń
MPO-ANCA – przeciwciało skierowane przeciwko mieloperoksydazie
MTX – metotreksat
MZ – Ministerstwo Zdrowia
NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia
NNT – (ang. – <i>Number Needed to Treat</i>) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym
OB – odczyn Biernackiego
OR – (ang. – <i>Odds Ratio</i>) iloraz szans
p.o. – (łac. – <i>per os</i>) podanie doustne
PR3-ANCA – przeciwciało skierowane przeciwko proteinazie 3

QW – raz w tygodniu

RCT (ang. – *randomized controlled trial*) – badanie randomizowane z grupą kontrolną

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RR – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

RSS – ang. *Risk Sharing Scheme* – instrument dzielenia ryzyka

RTG – radiogram

RTX – rytuksymab

SMR – ang. *Standardized Mortality Ratio* – standaryzowany współczynnik zgonów

SZP – leczenie szpitalne

Technologia – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

TK – tomografia komputerowa

TKWR – tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości

UCZ – urzędowa cena zbytu

ULN – (ang. – *Upper Limit of Normal*) górna granica normy

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581)

VDI – *Vasculitis Damage Index*

WBC – (ang. – *white blood cells*) – leukocyty

WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

WLF – wysokość limitu finansowania

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	10
2.4. Problem zdrowotny.....	12
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	15
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	15
2.5.2. Status rejestracyjny	15
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	16
3. Ocena analizy klinicznej	19
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	19
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	19
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	30
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	30
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy	34
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	34
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	34
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	35
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	36
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	41
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	43
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	44
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	46
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	51
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	51
4. Ocena analizy ekonomicznej	52
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	52
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	53
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	63
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	63
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	64
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	64
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	65
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	65
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	66
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	66
5. Ocena analizy wpływu na budżet	67
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	67
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	69

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	71
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	71
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	73
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	73
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	74
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	74
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	75
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	75
9.1. Rekomendacje kliniczne	76
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	76
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	78
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	79
11. Opinie ekspertów.....	80
12. Kluczowe informacje i wnioski	80
13. Źródła.....	83
14. Załączniki	85

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

11.05.2015 r., PLA.4600.92.2015.10.ISU

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: MabThera (rytuksymab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji:

- 100 mg, 2 fiol. a 10 ml, kod EAN: 5909990418817
- 500 mg, 1 fiol. a 50 ml, kod EAN: 5909990418824

Wnioskowane wskazanie: ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA)

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

bezpłatny

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

- █████ zł – MabThera 100 mg, 2 fiol. a 10 ml, kod EAN: 5909990418817
- █████ zł – MabThera 500 mg, 1 fiol. a 50 ml, kod EAN: 5909990418824

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- Inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Roche Polska Sp. z o.o. ul. Domaniewska 39 B, 02-672 Warszawa, Polska

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Roche Registration Limited 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW Wielka Brytania

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Nie dotyczy.

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. Accord Healthcare Ltd - Mycophenolate Mofetil Accord (mykofenolan mofetylu),
2. Apotex Europe B.V. - Mycophenolate mofetil Apotex (mykofenolan mofetylu),
3. Aspen Pharma Trading Limited – Imuran (azatiopryna),
4. Avrentim Sp. z o.o. – Endoxan (cyklofosfamid),
5. Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG – Ebetrexat (metotreksat),
6. Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG - Methotrexat-Ebewe (metotreksat),
7. medac Gesellschaft fur klinische Specialpraparate mbH – Metex (metotreksat), Metotab (metotreksat),
8. Orion Corporation – Trexan (metotreksat),
9. Roche Registration Ltd – CellCept (mykofenolan mofetylu),
10. Sandoz GmbH – Mycophenolate mofetil Sandoz (mykofenolan mofetylu),
11. STADA Arzneimittel AG - Mycophenolate mofetil Stada (mykofenolan mofetylu),
12. Teva Pharma B.V. – Myfenax (mykofenolan mofetylu),
13. Zakłady Chemiczno-Farmaceutyczne "VIS" Sp. z o.o. – Azathioprine VIS (azatiopryna).

[Obwieszczenie MZ- 23.04.2015 r., Obwieszczenie URPL 2015, URPL] data dostępu: 11.06.2015 r.

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 11 maja 2015 r., pismem znak: PLA.4600.92.2015.10.ISU, do Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) wpłynął wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- MabThera (rytuksymab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 2 fiol. a 10 ml, kod EAN: 5909990418817,
- MabThera (rytuksymab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiol. a 50 ml, kod EAN: 5909990418824

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego i uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego: leczenie aktywnej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) (ICD-10: M31.3, M31.8). Wniosek dotyczył przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla ww. technologii lekowej na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji.

Minister Zdrowia poprosił także o jednoczesną wnikliwą ocenę zasadności umieszczenia w ust. 2.2. pkt 4 (opisującym nieskuteczność terapii standardowej) dodatkowego zapisu: „częste nawroty choroby definiowane jako przynajmniej jedno zaostrzenie w czasie ostatnich 12 miesięcy standardowego leczenia podtrzymującego, którego nie daje się opanować zwiększeniem dawek leków stosowanych w terapii podtrzymującej do rekomendowanych ani ponownym zastosowaniem standardowego leczenia indukcyjnego”.

Do wniosku dołączono komplet analiz:

- 1) [redacted] MabThera (rytuksymab) w indukcji remisji u dorosłych chorych z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA), Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna, MAHTA, wersja 1.0, Warszawa, 22.12.2014 r.
- 2) [redacted] MabThera (rytuksymab) w indukcji remisji u dorosłych chorych z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA), Analiza ekonomiczna, MAHTA, wersja 1.0, Warszawa, 22.12.2014 r.
- 3) [redacted] MabThera (rytuksymab) w indukcji remisji u dorosłych chorych z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA), Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, MAHTA, wersja 1.0, Warszawa, 23.12.2014 r.
- 4) [redacted] MabThera (rytuksymab) w indukcji remisji u dorosłych chorych z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA), Analiza racjonalizacyjna, MAHTA, wersja 1.0, Warszawa, 23.12.2014 r.

W związku z rozbieżnościami przedłożonych analiz względem rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, Prezes Agencji przekazał do Ministra Zdrowia stosowne uwagi pismem z dnia 12 czerwca 2015 r., znak: AOTMiT-OT-4351-24/PEC_JM/2015. Ministerstwo Zdrowia (MZ) pismem z dnia 15 czerwca 2015 r., znak: PLR.4600.191.(9).2015.MKR, poinformowało wnioskodawcę o zakresie niespełnianych przez analizy dołączone do wniosku wymagań minimalnych, wyznaczając jednocześnie termin ich uzupełnienia na 14 dni od otrzymania pisma. Do tego czasu Minister Zdrowia zawiesił bieg procesu oceny wniosku. Poinformował również, że w przypadku upływu terminu uzupełnienia wniosku, postępowanie zostanie podjęte i procedowane w oparciu o zgromadzone dokumenty.

Minister Zdrowia, na prośbę firmy Roche Polska Sp. z o.o., zawiesił przedmiotowe postępowanie, pismami z dnia 26 czerwca 2015 r. znak: PLR.4600.191.(10).2015/MKR i PLR.4600.191.(11).2015/MKR. W dniu 8 lipca 2015 r. Minister Zdrowia poinformował Agencję o postanowieniu podjęcia zawieszzonego postępowania, pismami z dnia 6 lipca 2015 r., znak: PLR.4600.191.(12).2015/MKR i PLR.4600.191.(13).2015/MKR. Dnia 8 lipca 2015 r. Agencja otrzymała od MZ pismem z dnia 6 lipca 2015 r., znak: PLR.4600.191.(14).2015.MKR, odpowiedź wnioskodawcy na uwagi.

Po ponownej weryfikacji Agencji analizy przekazane przez wnioskodawcę nadal nie spełniały wymagań określonych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, w poniżej przedstawionym zakresie.

Tabela 1. Niezgodności analiz wnioskodawcy z wymaganiami minimalnymi [wg Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych].

Rodzaj niezgodności	Uwagi / podjęte działania
w ramach analizy wpływu na budżet	
Analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret trzecie i art. 26 pkt 2 lit. i ustawy	Wskazana, w analizie dołączonej do wniosku, populacja nie jest zgodna z kryteriami włączenia do projektu programu lekowego, tj.: przy oszacowaniach nie uwzględniono osób z przeciwwskazaniami do standardowej terapii indukującej remisję. Wnioskodawca uzasadnił to następująco: „Nieuwzględnienie odsetka chorych z

o refundacji, nie uwzględnia populacji docelowej wskazanej we wniosku. Tym samym nie spełniono: § 6 ust. 1 pkt 1 lit. b, § 6 ust. 1 pkt 2-9 Rozporządzenia.	<p>przeciwwskazaniami do standardowej terapii indukującej remisję nie będzie miało wpływu na wyniki analizy ze względu na zbliżone przeciwwskazania do stosowania dla RTX oraz CYC. (...) W analizie nie brano także pod uwagę nadwrażliwości na jakąkolwiek substancję pomocniczą, co jest standardowym założeniem, stosowanym ze względu na brak takich danych". Nieuwzględnienie wymienionych przeciwwskazań nie zwiększa niepewności wyniku i powoduje, że otrzymane oszacowanie populacji docelowej jest wykonane w sposób konserwatywny. Ewentualne uwzględnienie wszystkich przeciwwskazań może jedynie w małym stopniu zmniejszyć liczbę tych chorych".</p> <p>Analitycy Agencji zgadzają się, że niektóre przeciwwskazania RTX i CYC są zbieżne ze sobą i nie będą miały wpływu na wyniki analizy (np. ciąża, czynne zakażenia). Natomiast niektóre z nich są rozbieżne między lekami (patrz projekt programu lekowego), np. nadwrażliwość na cyklofosfamid i to one będą powodowały zwiększenie się liczby pacjentów, u których będzie można zastosować rytuksymab. Tym samym wnioskodawca nie uwzględnił całkowitej populacji pacjentów, o którą wnioskuje oraz analizy, która odzwierciedlałaby wydatki jakie poniesie płatnik przy wprowadzeniu do refundacji ocenianej technologii.</p>
---	---

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Mabthera (rytuksymab) we wnioskowanym wskazaniu nie był wcześniej przedmiotem oceny Agencji.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Dotychczas w Agencji oceniono hydrochlorochinę w ziarniniakowatości Wegenera, mykofenolan mofetylu w zapaleniu naczyń oraz azatioprynę, cyklofosfamid, chlorochinę, metotreksat, prednizon, sulfasalazynę, cyklosporynę w chorobach autoimmunizacyjnych.

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych [AOTM].

Świadczenie	Dokumenty nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
azatiopryna			
Azatiopryna w chorobach autoimmunizacyjnych	Opinia RP nr 47/2014 z dnia 24 marca 2014 r.	<p><u>Zalecenia:</u> RP uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych zawierających substancje czynną azathioprinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL, tj. w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych innych niż określone w ChPL.</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Stosowanie azatiopryny w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych jest standardowym postępowaniem zgodnym z ChPL, ale niektóre jednostki chorobowe nie są w ChPL jednoznacznie zapisane, co może powodować problemy interpretacyjne w zakresie wskazań. Stosowanie azatiopryny jest zgodne z rekomendacjami klinicznymi, dodatkowo eksperci kliniczni potwierdzają zasadność dalszego jej finansowania.</p>	Nie dotyczy.
azatiopryna i cyklofosfamid			
azatiopryna i cyklofosfamid w chorobach autoimmunizacyjnych	Opinia RP nr 41/2012 z dnia 27 marca 2012	<p><u>Zalecenia:</u> RP uważa za zasadne objęcie refundacją w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL cyklofosfamid m.in.: w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych oraz azatiopryny w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Stosowanie azatiopryny w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych jest standardowym postępowaniem zgodnym z ChPL, ale niektóre jednostki chorobowe nie są w ChPL jednoznacznie zapisane, co może powodować problemy interpretacyjne w zakresie wskazań. Cyklofosfamid jest zalecany wyjątkowo w przewlekłych zapaleniach stawów, zwłaszcza powikłanych amyloidozą, oraz w układowych chorobach tkanki łącznej.</p>	Nie dotyczy.
cyklofosfamid			
Cyklofosfamid w chorobach autoimmunizacyjnych	Opinia RP nr 50/2014 z dnia 24 marca 2014 r	<p><u>Zalecenia:</u> RP uważa za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych zawierających substancję czynną cyclophosphamidum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL tj., m.in.: w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych.</p>	Nie dotyczy.

		<p><u>Uzasadnienie:</u> Cyklofosfamid jest zalecany wyjątkowo w przewlekłych zapaleniach stawów, zwłaszcza powikłanych amyloidozą oraz w układowych chorobach tkanki łącznej. Stosowanie cyklofosfamidu jest zgodne z rekomendacjami klinicznymi, dodatkowo eksperci kliniczni potwierdzają zasadność dalszego finansowania.</p>	
mykofenolan mofetylu			
Mykofenolan mofetylu m.in. w zapaleniu naczyń	Opinia RP nr 46 z dnia 27 marca 2012	<p><u>Zalecenia:</u> RP uważa za zasadne objęcie refundacją w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL), leków zawierających substancję czynną mykofenolan mofetylu we wskazaniu, m.in.: zapalenie naczyń u dorosłych. Rada uważa, że równie istotnym wskazaniem jest zastosowanie mykofenolanu mofetylu w przypadku steroidoopornego i cyklosporynoopornego zespołu nerczycowego, nefropatii toczniowej, zapalenia naczyń.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Opinie ekspertów są zgodne co do tego, że uzasadnione jest stosowanie mykofenolanu mofetylu w wyżej wymienionych wskazaniach.</p>	Nie dotyczy.
Mykofenolan mofetylu m.in. w zapaleniu naczyń	Opinia RP nr 330/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r.	<p><u>Zalecenia:</u> RP uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną mycophenolas mofetyl w zakresie wskazań odmiennych niż określone w ChPL, m.in.: zapalenie naczyń – u dorosłych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W większości wnioskowanych wskazań dowody naukowe (o zróżnicowanej sile), opinie ekspertów klinicznych oraz rekomendacje międzynarodowe, wskazują na korzyści ze stosowania mykofenolanu mofetylu w przypadku nieskuteczności lub przeciwwskazań do innych leków immunosupresyjnych. Profil bezpieczeństwa leku jest akceptowalny. Dostępne dowody naukowe wskazują natomiast na słabe korzyści ze stosowania leku w miasteni i zespołach miastenicznych.</p>	Nie dotyczy.
Mykofenolan mofetylu m.in. w zapaleniu naczyń	Opinia RP nr 410/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.	<p><u>Zalecenia:</u> RP uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną mycophenolas mofetil w zakresie wskazań odmiennych niż określone w ChPL, m.in.: zapalenie naczyń.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W większości wnioskowanych wskazań dowody naukowe (o zróżnicowanej sile), opinie ekspertów klinicznych oraz rekomendacje międzynarodowe, wskazują na korzyści ze stosowania mykofenolanu mofetilu w przypadku nieskuteczności lub przeciwwskazań do innych leków immunosupresyjnych. Profil bezpieczeństwa leku jest akceptowalny.</p>	Nie dotyczy.
siarczan hydroksychlorochiny			
Plaquenil (siarczan hydroksychlorochiny) w układowym zapaleniu naczyń w przebiegu: ziarniniakowości Wegenera	Stanowisko RP nr 87/2013 z dnia 10 czerwca 2013 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację produktu Plaquenil (siarczan hydroksychlorochiny), tabletki po 200 mg, we wskazaniu, m.in. układowe zapalenie naczyń w przebiegu: ziarniniakowości Wegenera.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Brak badań klinicznych potwierdzających skuteczność hydroksychlorochiny w ww. wskazaniach. Stanowisko to popiera konsultant krajowy w dziedzinie reumatologii.</p>	Nie dotyczy.
azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizon, sulfasalazyna			
azatiopryna, chlorochina, cyklofosfamid, metotreksat, prednizon, sulfasalazyna w chorobach autoimmunizacyjnych	Opinia RP nr 311/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne, m.in.: azatiopryna (choroby autoimmunizacyjne inne niż wymieniono w ChPL), chlorochina (choroby autoimmunizacyjne), cyklofosfamid (choroby autoimmunizacyjne), metotreksat (choroby autoimmunizacyjne lub choroby autoimmunizacyjne – w przypadkach innych niż określone w ChPL), prednizon (m.in. choroby autoimmunizacyjne – w przypadkach innych niż określone w ChPL), sulfasalazyna (choroby autoimmunizacyjne) w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p>	Nie dotyczy.

		Wymienione substancje czynne były wielokrotnie pozytywnie opiniowane przez RP, a opinie Rady pozostają spójne w tym zakresie i jednoznacznie rekomendują finansowanie ww. produktów leczniczych. Aktualne dowody naukowe oraz wytyczne międzynarodowych organizacji medycznych wskazują na istotne zastosowanie kliniczne produktów leczniczych zawierających ww. substancje czynne w zakresie wskazań do stosowania, sposobu podawania odmiennych niż te określone w ChPL Ponadto analizując opinie konsultantów krajowych w dziedzinie gastroenterologii oraz reumatologii, oraz dane statystyczne dotyczące pacjentów z chorobami o podłożu autoimmunizacyjnym, w opinii RP nie jest możliwe precyzyjne określenie populacji docelowej pacjentów dla tej grupy leków. Ponadto odnaleziono szereg rekomendacji klinicznych dotyczących zastosowania ww. substancji czynnych poza wskazaniami rejestracyjnymi. Odnaleziono rekomendacje refundacyjne dla metotreksatu i chlorochiny	
metotreksat, chlorochina, sulfasalazyna, cyklosporyna A			
metotreksat, chlorochina, sulfasalazyna, cyklosporyna A w chorobach autoimmunizacyjnych	Opinia RP nr 6/2012 z dnia 15 lutego 2012	<u>Zalecenia:</u> RP uważa za zasadne objęcie refundacją w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL, leków stosowanych w chorobach z autoagresji , zawierających substancje czynne: metotreksat, chlorochina, sulfasalazyna, cyklosporyna A , dla których wydano decyzje o objęciu refundacją, pod warunkiem stosowania ww. w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne i dyrektywy etyczne międzynarodowych medycznych organizacji i towarzystw naukowych. <u>Uzasadnienie</u> Nie podano.	Nie dotyczy.
metotreksat, chlorochina, sulfasalazyna, cyklosporyna A w chorobach autoimmunizacyjnych	Uchwała RP nr 199 z dnia 16 lipca 2012 (uzasadnienie opinii nr 6/2012 z dnia 15 lutego 2012)	<u>Zalecenia:</u> RP uzupełnia opinię nr 6/2012 z dnia 15 lutego 2012 r. w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w chorobach z autoagresji , zawierających substancje czynne: metotreksat, chlorochina, sulfasalazyna, cyklosporyna A , w zakresie wskazań do stosowania/dawkowania/ sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL poniższym uzasadnieniem. <u>Uzasadnienie</u> Leki zawierające ww. substancje czynne zgodnie z opiniami krajowych ekspertów z dziedziny hematologii, dermatologii, gastroenterologii, immunologii klinicznej, reumatologii, neurologii oraz według informacji zaczerpniętych z piśmiennictwa znajdują zastosowanie w leczeniu szeregu chorób z autoagresji. Z tego powodu winny być objęte refundacją w zakresie wskazań do stosowania, sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL. Warunkiem jest jednak stosowanie ich w poszczególnych chorobach z autoagresji w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne międzynarodowych organizacji medycznych i towarzystw naukowych.	Nie dotyczy.

http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/Rada/Opinie_Rady/2012/U_8_58_RP_20120327_opinia_46.pdf

http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/Rada/Opinie_Rady/2012/U_8_53_RP_20120327_opinia_41.pdf

http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/Rada/Opinie_Rady/2012/Opinia_RP_6_2012.pdf

http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/Rada/Opinie_Rady/2012/U_17_199_RP_20120716_opinia_6_off_label_autoagresja_UZUPELNIENIE.pdf

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/077/SRP/U_16_241_130610_stanowisko_87_Plaqenil.pdf

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/025/ORP/U_37_570_131202_opinia_330_mykofenolan_mofetyl.pdf

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/350/ORP/U_42_670_131230_opinia_410_mycophenolas-mofetil_art40.pdf

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/054/ORP/U_10_148_140324_opinia_50_off_label_cyklofosamid_art_40.pdf

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/025/ORP/U_35_544_131118_opinia_311_autoimmunizacyjne_dalsza_ref_off_label.pdf

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/054/ORP/U_10_145_140324_opinia_47_off_label_azatiopryna_art_40.pdf
data dostępu 12.06.2015

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (Wegenera; GPA) to martwicze zapalenie ziarniniakowe zwykle zajmujące górne i dolne drogi oddechowe oraz martwicze zapalenie naczyń zajmuje głównie małe i średnie naczynia (tj. włosniczki, żyłki, tętniczki, tętnice i żyły). Często przebiega z martwiczym kłębuszkowym zapaleniem nerek, zapaleniem naczyń oka, zapaleniem włosniczek płucnych z krwawieniem pęcherzykowym oraz ziarniniakowym i niezziarniniakowym zapaleniem toczącym się poza naczyniami krwionośnymi. GPA może mieć postać ograniczoną, zwłaszcza do górnych lub dolnych dróg oddechowych bądź oka.

Mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA) to martwicze zapalenie naczyń, w którym złogi immunologiczne są skąpe lub ich nie ma, głównie zajmuje małe naczynia (tj. włósciczki, żyłki, tętniczki), może obejmować tętnice małego i średniego kalibru. Bardzo często przebiega z martwiczym kłębuszkowym zapaleniem nerek, często z zapaleniem włósciczek płucnych. Nie stwierdza się procesu zapalnego poza naczyniami krwionośnymi, w tym zapalenie ziarniniakowego, co m.in. odróżnia MPA od GPA czy eozynofilowej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń.

Zgodnie z klasyfikacją *International Chapel Hill Consensus Conference* (ICHCC) z 2012 r. oba ww. zapalenia należą do zapaleń małych naczyń związanych z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA) [Szczeklik 2014].

Epidemiologia

W Europie częstość występowania GPA wynosi 25-150/mln, a zapadalność – 5-10/mln rocznie. Najczęściej chorują osoby w średnim wieku (45-65 r.ż.), rasy białej (>80%) [Szczeklik 2014, Wiatr 2013].

W Europie chorobowość na MPA wynosi do 65/mln, a zapadalność – 3-11/mln rocznie. Dotyczy głównie osób po 40 r.ż. [Szczeklik 2014].

Etiologia i patogeneza

Etiologia GPA i MPA nie są znane. W patogenezie wskazuje się na rolę przeciwciał przeciwko proteinazie 3, które mogą aktywować neutrofile, uszkodzać śródbłonek naczyniowy, drogi oddechowe i nerki. W naciekach zapalnych stwierdza się neutrofile i limfocyty [Szczeklik 2014].

Klasyfikacja

Wyróżnia się następujące postacie zapalenia naczyń związanych z ANCA:

- 1) ograniczona: zajęcie górnych i/lub dolnych dróg oddechowych bez objawów ogólnych i ze strony innych narządów,
- 2) wczesno układowa: jakakolwiek inna manifestacja bez zmian zagrażających wydolności narządu lub życiu,
- 3) uogólniona: zagrażająca niewydolność nerek (stężenie kreatyniny < 500 $\mu\text{mol/l}$ (5,6 mg/dl) lub innego narządu czy układu,
- 4) uogólniona ciężka: niewydolność nerek (stężenie kreatyniny >500 $\mu\text{mol/l}$) lub innego narządu czy układu ważnego dla przeżycia,
- 5) oporna na leczenie: choroba postępuje pomimo leczenia kortykosteroidami i cyklofosfamidem [Szczeklik 2014].

Obraz kliniczny

W GPA zmiany chorobowe dotyczą głównie:

- górnych dróg oddechowych (na początku choroby u >70% chorych): ograniczenie drożności przewodów nosowych, owrzodzenia błony śluzowej (także w jamie ustnej), obfita ropna lub ropno-krwista wydzielina lub krwawienia z nosa, przebiecie przegrody nosa i destrukcja chrząstki z wytworzeniem nosa siodłkowatego, ból lub tkliwość okolic zatok przynosowych w związku z przewlekłym zapaleniem, często powodującym destrukcję kości, niekiedy wtórne zakażenie bakteryjne, chrypka, objawy niedrożności górnych dróg oddechowych spowodowane przez podstępnie rozwijające się zwężenie podgłośniowe (w 80% nieodwracalne wskutek bliznowacenia), ciężkie zapalenie ucha środkowego, niekiedy z utratą słuchu;
- płuc (na początku choroby u 50% chorych, ostatecznie u ok. 90%, u 1/3 przypadków przebieg bezobjawowy): kaszel, krwioplucie (krwawienie pęcherzykowe z towarzyszącym kłębuszkowym zapaleniem nerek tworzy zespół płucno-nerkowy), duszność, ból opłucnowy;
- nerek (na początku choroby u ok. 15% chorych, ostatecznie u > 70%): kłębuszkowe zapalenie nerek (KZN) często bezobjawowe, samoistne martwicze KZN początkowo łagodne, które potem może przybierać formę gwałtownie postępującą;
- oczu (u 30-50%): zapalenie nadtwardówki i twardówki, spojówek, błony naczyniowej i przewodu łzowego; guz rzekomy oczodołu z wytrzeszczem gałki ocznej i podwójnym widzeniem (rzadko); zapalenie nerwu wzrokowego; zapalenie naczyń oka. Zmiany te mogą prowadzić do nieodwracalnej ślepoty.
- skóry (u 40-60%): plamica uniesiona (*palpable purpura*), rzadko grudki ulegające owrzodzeniu (zwłaszcza na kończynach) i martwica;
- układu ruchu (u >50%, bardzo często już na początku): ból mięśni i stawów, rzadziej inne objawy zapalenia stawów (czasem symetryczne, ale bez nadżerek i zniekształceń);
- układu nerwowego (późno, u 20%): mononeuropatia wieloogniskowa, rzadziej symetryczna polineuropatia obwodowa, sporadycznie objawy zajęcia ośrodkowego układu nerwowego – neuropatii nerwów czaszkowych, udaru mózgu, krwawienia wewnątrzczaszkowego, uszkodzenia substancji białej;
- przewodu pokarmowego: ból brzucha, biegunka, krwawienie (z owrzodzeń), często bez objawów;

- układu moczowo-płciowego: krwawienia z owrzodzeń;
- serca (u <10%): wysiękowe zapalenie osierdzia, rzadko dławica piersiowa, zapalenie wsierdzia lub mięśnia sercowego.

W MPA objawy ogólne, tj.: gorączka, ubytek masy ciała, ból stawów i mięśni, mogą utrzymywać się przez kilka miesięcy, a nawet lat, zanim ujawnią się objawy narządowe. Zmiany w narządach dotyczą: nerek (u 80-90% chorych): niewydolność nerek rozwija się w 2/3 przypadkach, płuc (u 25-50% chorych): umiarkowana duszność i krwioplucie wskutek krwawienia do pęcherzyków płucnych (obfite u 10-30% chorych), skóry: plamica uniesiona (u ok 50% chorych) [Szczeklik 2014].

Diagnostyka

W celu rozpoznania GPA wykonuje się badania: laboratoryjne (przyspieszony OB, zwiększone stężenie CRP w surowicy, niedokrwistość normocytowa niewielkiego stopnia, leukocytoza, nadpłytkowość, KZN, przeciwciała przeciwko PR3-ANCA, MPO-ANCA, czynnik reumatoidalny), obrazowe (RTG i TK zatok przynosowych, RTG i TKWR klatki piersiowej), czynnościowe płuc i histologiczne (wycinek płuca lub nerki).

Podobnie w rozpoznaniu MPA przeprowadza się badania: laboratoryjne (przyspieszony OB, zwiększone stężenie CRP w surowicy, niedokrwistość, cechy KZN, przeciwciała przeciwko PR3-ANCA, MPO-ANCA), obrazowe (RTG i TKWR klatki piersiowej), histologiczne (wycinek płuca, nerki lub skóry), a także płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe [Szczeklik 2014].

Obecność PR3 ANCA silniej sugeruje zdiagnozowanie GPA (wykrywana u 80-95% [Wiatr 2013]), szczególnie w populacji kaukaskiej. MPO ANCA jest mniej specyficzne, ale częściej jest związane z MPA (wykrywana u 40-80% [Wiatr 2013]) [BSR BHPR 2014]. Natomiast u 1/3 przypadków ze zlokalizowaną GPA nie wykrywa się konwencjonalnie oznaczanych ANCA [BSR BHPR 2014, Lembicz 2014].

Leczenie i cele leczenia

W ostrej fazie choroby stosuje się leczenie indukujące remisję, aby zapobiec uszkodzeniu narządów, a po jej osiągnięciu – leczenie podtrzymujące w celu ewentualnego wycofania leków [Szczeklik 2014, BSR_BHPR_2014]. Sposób leczenia zależy od obrazu klinicznego i nasilenia choroby.

W ramach indukcji remisji w postaci:

- uogólnionej (w tym ciężkiej) stosuje się: cyklofosfamid dożylnie lub doustnie (z jednoczesną profilaktyką *Pneumocystis jiroveci* kotrimoksazolem), glikokortykosteroidy (prednizon lub inny), rytuksymab (preferowany w sytuacjach zwiększonego ryzyka zakażeń i u osób młodych planujących potomstwo), plazmafereza (w ciężkich przypadkach z gwałtownie postępującym KZN i/lub zagrażającym życiu krwawieniem pęcherzykowym).
- ograniczonej i wczesnej układowej: zamiast cyklofosfamid można zastosować metotreksat z glikokortykosteroidami lub mykofenolan mofetylu.
- opornej na leczenie (niepowodzenie konwencjonalnego leczenia lub nawrót choroby): immunoglobuliny, rytuksymab, alemtuzumab, deoksyspergualina, leflunomid, globulina antytymocytowa.
- schyłkowej niewydolności nerek: leczenie nerkozastępcze.

W ramach leczenia podtrzymującego (przez ≥ 2 lata po uzyskaniu remisji klinicznej) stosuje się: azatioprynę, metotreksat lub leflunomid, MMF, rytuksymab, glikokortykosteroidy [Szczeklik 2014].

Przebieg naturalny i rokowanie

GPA często rozpoczyna się objawami ogólnymi, np. niewyjaśnioną gorączką oraz objawami ze strony górnych dróg oddechowych, płuc i nerek. Przebieg choroby bywa różny: od powolnego, łagodnego o ograniczonym zasięgu (często bez zajęcia nerek) po szybką progresję z zagrażającymi życiu zmianami w wielu narządach.

Leczenie cyklofosfamidem zapewnia uzyskanie remisji u >90% chorych, a >80% przeżywa 8 lat. Nawrót choroby występuje na ogół w ciągu roku po zaprzestaniu leczenia immunosupresyjnego, u >50% chorych w ciągu 5 lat. Przyczyną zgonu jest zwykle powikłanie choroby (niewydolność nerek lub oddechowa) lub też leczenia (ciężkie zakażenia).

Przebieg MPA może być powolny, z nawracającymi objawami ogólnymi, plamicą i niewielkimi zmianami w nerkach albo z gwałtownie postępującym KZN i rozlanym krwawieniem pęcherzykowym. Ryzyko zgonu jest największe przy współistnieniu zmian nerkowych i płucnych. Przewlekłej dializoterapii wymaga 25-45% chorych [Szczeklik 2014].

Obecność nawrotów choroby wiąże się prawie dwa razy częściej z obecnością PR3 ANCA niż z MPO ANCA. Istnieje też tendencja do większej oporności na leki u chorych z PR3 ANCA w porównaniu z chorymi, u których stwierdzono MPO ANCA [Wiatr 2013].

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych [zlecenie MZ, ChPL MabThera, EPAR 2014].

Nazwa(y), farmaceutyczna, i wielkość, EAN13	postać i rodzaj opakowania,	<ul style="list-style-type: none"> MabThera koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg, 2 fiol. a 10 ml, kod EAN: 5909990418817 MabThera koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg, 1 fiol. a 50 ml, kod EAN: 5909990418824
Substancja czynna	rytuksymab	
Droga podania	dożylna	
Mechanizm działania	<p>Rytuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym. Wiąże się on z występującym na powierzchni limfocytów B antygenem CD20, co powoduje śmierć komórki.</p> <p>W przypadku GPA i MPA zniszczenie limfocytów B zmniejsza wytwarzanie przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilów (ANCA), które uważa się za przeciwciała odgrywające ważną rolę w atakowaniu naczyń krwionośnych oraz zmniejsza stan zapalny.</p>	

Produkt leczniczy MabThera dopuszczony jest do obrotu również w dawce 1 400 mg, 1 fiolka a. 15 ml do podania podskórnego, kod EAN: 5902768001099.

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-

[All_Authorised_presentations/human/000165/WC500025816.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-All_Authorised_presentations/human/000165/WC500025816.pdf) <http://bazyl.karnet.waw.pl/bazyl.php?bazyl=195518>

data dostępu 15.06.2015 r.

2.5.2. Status rejestracyjny

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

Procedura rejestracyjna	centralna (EMA)
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	2 czerwca 1998 r.
2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	21 marzec 2013 r.
Wnioskowane wskazanie	ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA)
Zarejestrowane wskazanie	Produkt MabThera w skojarzeniu z glikokortykosteroidami jest wskazany do indukcji remisji u dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (Wegenera) (GPA) i mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA)
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<p>Produkt MabThera powinien być podawany pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym stale dostępny jest sprzęt i leki niezbędne do prowadzenia resuscytacji. Przed każdym podaniem produktu MabThera należy podać premedykację w postaci leku przeciwgorączkowego i przeciwhistaminowego (np. paracetamolu i difenhydraminy).</p> <p>W przypadku chorych na GPA i MPA przez 1–3 dni przez pierwszym wlewem produktu MabThera zalecane jest dożylnie podawanie metyloprednizolonu w dawce 1000 mg na dobę (ostatnią dawkę metyloprednizolonu można podać w dniu wykonania pierwszego wlewu produktu MabThera). Następnie w czasie stosowania produktu MabThera i po zakończeniu leczenia powinno się doustnie podawać prednizon w dawce 1 mg/kg/dobę (nie należy przekraczać dawki 80 mg/dobę, a dawkę należy stopniowo zmniejszać tak szybko, jak to możliwe w zależności od stanu klinicznego pacjenta).</p> <p>Pacjenci leczeni produktem MabThera muszą otrzymać kartę ostrzegawczą dla pacjenta w przypadku przeprowadzania każdego wlewu.</p> <p>Zalecana dawka rytuksymabu stosowana do indukcji remisji GPA i MPA wynosi 375 mg/m² powierzchni ciała. Należy ją podawać za pomocą wlewu dożylnego raz w tygodniu przez 4 tygodnie (w sumie 4 wlewy). U tych pacjentów zalecane jest stosowanie profilaktyki przeciwko pneumocystozie (<i>pneumocystis jirovecii pneumonia</i>, PCP) w czasie stosowania produktu MabThera i po jego zakończeniu, według potrzeby.</p> <p>Przygotowany roztwór produktu MabThera należy podawać w postaci wlewu dożylnego przez przeznaczoną do tego celu linię infuzyjną. Nie należy podawać produktu w postaci dożylnego wstrzyknięcia lub bolusa.</p>
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	<p>Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> wcześniej nieleczonych chorych na <u>nieziarnicze chłoniaki</u> grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią. podtrzymującym chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne. w monoterapii chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiej lub kolejnej wznowy po chemioterapii. chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20, w

	<p>skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon).</p> <p>- skojarzonym z chemioterapią u chorych na <u>przewlekłą białaczkę limfocytową</u> w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby. Dostępna jest ograniczona ilość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów uprzednio leczonych przeciwciałami monoklonalnymi, w tym produktem MabThera, lub u pacjentów wcześniej opornych na leczenie produktem MabThera w skojarzeniu z chemioterapią.</p> <p>- skojarzonym z metotreksatem u dorosłych pacjentów z ciężkim, aktywnym <u>reumatoidalnym zapaleniem stawów</u>, 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.</p>
Przeciwwskazania	<p><u>W leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze i przewlekłą białaczkę limfocytową:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• nadwrażliwość na substancję czynną, białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,• czynne, ciężkie zakażenia,• pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności. <p><u>W leczeniu chorych na RZS, GPA oraz MPA:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• nadwrażliwość na substancję czynną, białka mysie, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,• czynne, ciężkie zakażenia,• pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności,• ciężka niewydolność serca (klasy IV wg klasyfikacji New York Heart Association) lub ciężka,• niekontrolowana choroba serca (patrz punkt 4.4 dotyczący innych zaburzeń sercowo-naczyniowych).
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000165/WC500140663.pdf
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000165/WC500025820.pdf data dostępu 15.06.2015 r.

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.

Cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none">• [redacted] – MabThera 100 mg, 2 fiole. a 10 ml, kod EAN: 5909990418817• [redacted] – MabThera 500 mg, 1 fiole. a 50 ml, kod EAN: 5909990418824
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	istniejąca: 1035.0, Rituximabum
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 6. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego.

Nazwa programu	Leczenie aktywnej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) (ICD-10: M31.3, M31.8)
Kryteria włączenia do programu	<p>Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny do spraw Leczenia ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA), powołany przez Prezesa NFZ.</p> <p><u>Kryteria kwalifikacji:</u></p> <ol style="list-style-type: none">1) wiek 18 lat lub więcej,2) rozpoznanie ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA),3) ciężka lub uogólniona postać choroby, czyli choroba przebiegająca z zagrożeniem funkcji zajętych narządów lub z zagrożeniem życia,4) wysoka aktywność choroby^A,5) nieskuteczność^B lub przeciwwskazania^C do standardowej terapii indukującej remisję^D. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Do programu można zakwalifikować również pacjentów z innymi niż wymienione postaciami ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń lub mikroskopowego zapalenia naczyń, niezależnie od wartości BVAS i poziomu przeciwciał ANCA, które z uwagi na ciężki przebieg choroby grożą znacznym pogorszeniem stanu zdrowia – po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynacyjnego do spraw leczenia GPA lub</p>

	<p>MPA.</p> <p><u>Kryteria kwalifikacji do programu pacjentów leczonych uprzednio w ramach jednorodnych grup pacjentów</u> Do programu włączani są pacjenci, którzy byli uprzednio leczeni rytuksymabem w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP), pod warunkiem, że spełniali kryteria włączenia do programu przed zastosowaniem leku, wykazano w tym czasie skuteczność podawanego leku zgodnie z kryteriami programu i włączenia do programu będzie umożliwiać zachowanie ciągłości leczenia.</p> <p>W przypadku przerwy w leczeniu dłuższej niż 6 miesięcy chory wymaga ponownej kwalifikacji do programu.</p> <p><u>Kryteria wznowienia leczenia pacjentów w programie</u> Pacjent, u którego zakończono leczenie w programie z powodu spełnienia kryteriów adekwatnej odpowiedzi na leczenie, a u którego stwierdzono nawrót choroby (wzrost w skali BVAS/WG do wartości co najmniej 3 punktów), jest włączany do programu bez wstępnej kwalifikacji.</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<p><u>Kryteria wyłączenia z programu:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie^F po 6 miesiącach od podania rytuksymabu; 2) nadwrażliwość na substancję czynną rytuksymab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; 3) ciąża; 4) okres karmienia piersią; 5) aktywne zakażenie bakteryjne, wirusowe, grzybicze lub pasożytnicze o ciężkim przebiegu; 6) infekcja wirusem HIV; 7) aktywna gruźlica; 8) przewlekłe zapalenie wątroby typu B lub C; 9) zakażenia oportunistyczne w okresie ostatnich 3 miesięcy; 10) znaczne obniżenie odporności, m.in.: <ol style="list-style-type: none"> a) hipogammaglobulinemia (IgG <400 mg/dl) lub b) niedobór IgA (IgA <10 mg/dl); 11) choroba nowotworowa (obecnie lub w okresie ostatnich 5 lat): <ol style="list-style-type: none"> a) po lub w trakcie leczenia o założeniu paliatywnym niezależnie od kategorii uzyskanej odpowiedzi lub b) po leczeniu o założeniu radykalnym, którym nie uzyskano całkowitej remisji choroby; 12) ciężka niewydolność serca (klasa IV NYHA) lub ciężka, niekontrolowana choroba serca, 13) zaawansowana niewydolność płuc, nerek lub wątroby nie wynikająca z przebiegu GPA/MPA.
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Dawkowanie i sposób podawania rytuksymabu – zgodnie z aktualną ChPL.</p> <p>W trakcie i po zakończeniu podawania rytuksymabu zalecane jest stosowanie standardowego leczenia podtrzymującego remisję^F.</p> <p>Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży, zarówno podczas leczenia, jak i w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem.</p> <p>Kobiety nie powinny karmić piersią w trakcie leczenia rytuksymabem oraz 12 miesięcy po jego zakończeniu.</p>
Monitorowanie leczenia	<p><u>Badania przy kwalifikacji do programu:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) określenie poziomu aktywności choroby przy użyciu skali BVAS/WG; 2) badanie ogólne moczu; 3) dobowa proteinuria (jeśli dotyczy); 4) morfologia krwi z rozmazem; 5) OB.; 6) aminotransferaza alaninowa (AIAT); 7) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 8) białko C-reaktywne (CRP); 9) kreatynina; 10) eGFR; 11) przeciwciała anty-HCV; 12) przeciwciała anty-HBc, 13) obecność antygenu HBs, 14) przeciwciała anty-HIV; 15) przeciwciała przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (c-ANCA i p-ANCA); 16) stężenie immunoglobulin IgG, IgM, IgA; 17) EKG; 18) RTG lub TK klatki piersiowej (do 1 miesiąca przed kwalifikacją); 19) Quantiferon w kierunku zakażenia prątkiem gruźlicy. <p><u>Monitorowanie leczenia rytuksymabem</u></p> <p>Pacjenta poddaje się ocenie bezpieczeństwa i skuteczności terapii po 90 i 180 dniach (+/- 14 dni) od rozpoczęcia leczenia rytuksymabem wykonując następujące badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) badanie ogólne moczu; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) aminotransferaza alaninowa (AIAT); 4) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 5) eGFR; 6) kreatynina. <p>Oprócz badań wymienionych powyżej po 180 dniach (+/- 14 dni) od rozpoczęcia leczenia rytuksymabem</p>

	<p>należy wykonać następujące badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) określenie poziomu aktywności choroby przy użyciu skali BVAS/WG; 2) dobowa proteinuria (jeśli dotyczy); 3) OB.; 4) białko C-reaktywne (CRP); 5) przeciwciała przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (c-ANCA i p-ANCA); 6) stężenie immunoglobulin IgG, IgM, IgA w surowicy; 7) EKG; 8) RTG klatki piersiowej lub TK klatki piersiowej (do decyzji lekarza). <p><u>Badania przy wznawianiu leczenia rytuksymabem:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) określenie poziomu aktywności choroby przy użyciu skali BVAS/WG; 2) badanie ogólne moczu; 3) dobowa proteinuria (jeśli dotyczy); 4) morfologia krwi z rozmazem; 5) OB; 6) aminotransferaza alaninowa (AIAT); 7) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 8) białko C-reaktywne (CRP); 9) kreatynina; 10) eGFR; 11) przeciwciała anty-HCV; 12) obecność antygenu HBs, 13) stężenie immunoglobulin IgG, IgM, IgA; 14) EKG; 15) RTG lub TK klatki piersiowej (co 3 miesiące przed podaniem leku).
Kryteria zakończenia udziału w programie	<u>Kryteria zakończenia leczenia w programie:</u> uzyskanie adekwatnej odpowiedzi na leczenie po 6 miesiącach od podania rytuksymabu.

^A wysoka aktywność choroby to:

- 1) co najmniej 3 punkty w skali BVAS/WG, w tym występowanie co najmniej 1 objawu dużego aktywnej choroby oraz obecność przeciwciał ANCA (c-ANCA lub p-ANCA) w surowicy lub
- 2) co najmniej 3 punkty w skali BVAS/WG obecność przeciwciał ANCA (c-ANCA lub p-ANCA) w surowicy, ciężki stan ogólny chorego w ocenie lekarza oraz konieczność długotrwałego stosowania gl kokortykosteroidów (min. 6 miesięcy) w dawce większej jak 10 mg na dobę w przeliczeniu na prednizon, która niesie ze sobą duże ryzyko działań niepożądanych.

^B nieskuteczność terapii standardowej to:

- 1) brak poprawy definiowanej jako zmniejszenie aktywności choroby w skali BVAS/WG o co najmniej 50% po 3 miesiącach standardowego leczenia indukcyjnego a bo
- 2) utrzymanie się aktywnej choroby definiowanej jako obecność co najmniej 1 dużego lub 3 małych objawów aktywnej choroby w skali BVAS/WG po 6 miesiącach standardowego leczenia indukcyjnego albo
- 3) wczesny nawrót definiowany jako nawrót dotychczasowych objawów lub wystąpienie nowych potwierdzony wzrostem aktywności choroby w skali BVAS/WG ≥ 3 w trakcie pierwszych 6 miesięcy standardowego leczenia podtrzymującego remisję albo
- 4) częste nawroty choroby definiowane jako przynajmniej jedno zaostrzenie w czasie ostatnich 12 miesięcy standardowego leczenia podtrzymującego, którego nie daje się opanować zwiększeniem dawek leków stosowanych w terapii podtrzymującej do rekomendowanych.

^C przeciwwskazania do standardowej terapii inicjującej remisję to:

- 1) nadwrażliwość na cyklofosfamid,
- 2) udokumentowane działania niepożądane cyklofosfamidu,
- 3) choroby powodujące zastój w drogach żółciowych,
- 4) czynne zakażenia,
- 5) ciąża.

^D standardowe leczenie indukujące remisję to:

- 1) cyklofosfamid podawany doustnie w dawce 2 mg/kg/dobę (max. 200 mg/dobę) przez 3-6 miesięcy lub
- 2) cyklofosfamid podawany dożylnie w pulsach po 0,75 g/m² powierzchni ciała co 4 tygodnie przez 6 miesięcy lub
- 3) cyklofosfamid podawany dożylnie w pulsach 15 mg/kg masy ciała (max. 1,2 g 3 pulsy co 2 tygodnie, następnie 3-6 pulsów co 3 tygodnie)
 - w skojarzeniu z odpowiednimi dawkami glikokortykosteroidów. Dawki cyklofosfamidu mogą być odpowiednio zmodyfikowane w przypadku: a) upośledzenia funkcji nerek lub b) wieku >60 lat lub c) polekowej cytopenii.

^E standardowe leczenie podtrzymujące remisję to:

- 1) azatiopryna w dawce 2 mg/kg/dobę lub
- 2) metotreksat w dawce 25 mg/tydzień lub
- 3) leflunomid w dawce 20 mg/dobę lub
- 4) mykofenolan mofetylu w dawce 3 g/dobę

- jeśli nie ma przeciwwskazań i zalecane dawki są dobrze tolerowane; w skojarzeniu z małymi dawkami glikokortykosteroidów (prednizon $\leq 7,5$ mg/dobę).

^F adekwatna odpowiedź na leczenie to: uzyskanie co najmniej niskiej aktywności choroby definiowanej jako występowanie < 3 małych objawów aktywnej choroby ze skali BVAS/WG, odpowiadających na umiarkowane zwiększenie dawki gl kokortykosteroidów i nie wymagających innej modyfikacji leczenia, stwierdzone podczas wizyty monitorującej skuteczność rytuksymabu po 6 miesiącach terapii.

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu leczenie ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) [opracowanie własne].

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Wielka Brytania	BSR/BHPR, 2014	<p>Indukcja remisji</p> <p>W indukcji remisji u pacjentów z ciężką postacią AAV (w tym GPA i MPA), z zagrożeniem wydolności narządów lub życia, zalecaną opcją jest terapia złożona z GSK w połączeniu z CYC i.v. (1a) lub RTX (1a). RTX stanowi preferowaną opcję u pacjentów, u których niewskazane jest stosowanie CYC (młodzi pacjenci z wysokim ryzykiem bezpłodności lub pacjenci z wysokim ryzykiem infekcji) (1b) oraz z nietolerancją CYC (1b).</p> <p>W indukcji remisji u pacjentów z ograniczoną postacią AAV, u których nie doszło do uszkodzenia organów, można rozważyć stosowanie MTX (1b) lub MMF (2a). U pacjentów z AAV i ciężką niewydolnością nerek (kreatynina >500 µmol/l), zalecaną opcją jest terapia złożona z GSK z CYC w połączeniu z wymianą osocza (1b). Stosowanymi GSK są prednizolon p.o. stosowany codziennie (1b) oraz metylprednizolon i.v. podawany przed pierwszymi pulsami CYC (1b).</p> <p>Leczenie podtrzymujące</p> <p>Po osiągnięciu remisji stosowanie CYC powinno zostać przerwane i zastąpione AZA lub MTX (1b). W przypadku nieskuteczności lub nietolerancji AZA lub MTX możliwymi alternatywami są MMF (3) lub LEF (1b). RTX również może być użyty w leczeniu podtrzymującym (2b). Nie osiągnięto konsensusu odnośnie czasu oraz dawki ponownego zastosowania RTX – możliwe są cztery opcje: a) ponowna terapia RTX po nawrocie; b) ponowna terapia RTX w stałych odstępach czasowych; c) zastosowanie alternatywnej terapii podtrzymującej; d) ponowna terapia w przypadku obecności biomarkerów. Terapia podtrzymująca powinna trwać ≥24 miesiące (1b).</p> <p>Leczenie nawrotów choroby</p> <p>Mały nawrót choroby może być leczony poprzez zwiększenie dawki prednizolonu oraz optymalizację równoległego leczenia immunosupresyjnego (3). W leczeniu dużego nawrotu choroby zalecane jest stosowanie RTX (1b) lub kolejnego cyklu CYC ze zwiększoną dawką prednizolonu (1b). Można również rozważyć dodanie metylprednizolonu i.v. lub przeprowadzenie plazmaferezy (2a).</p> <p>Oporna postać choroby</p> <p>RTX jest skuteczniejszy niż CYC w opornej AAV (1b). W opornej postaci choroby RTX jest lekiem pierwszego wyboru u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni RTX (1b).</p> <p>1a – dowody z meta-analizy badań RCT; 1b – dowody z ≥1 RCT; 2a – dowody z ≥1 nRCT; 2b – dowody z ≥1 badania quasi-eksperymentalnego; 3 – dowody z badań opisowych (porówna wcznych, korelacji, kliniczno-kontrolnych); 4 – dowody z raportów zespołów ekspertów lub opinii i/lub doświadczenia klinicznego zespołu ekspertów.</p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Wielka Brytania	NHS-NUH, 2013	<p>Indukcja remisji</p> <p>W indukcji remisji u pacjentów z ograniczoną lub wczesną systemową postacią AAV z prawidłową funkcją nerek można zastosować MTX (1b). U pacjentów z szybko postępującą chorobą z zajęciem nerek lub z zagrożeniem funkcji narządów lub życia zalecaną opcją jest terapia złożona z prednizolonu z CYC (p.o. lub i.v.) w połączeniu z wymianą osocza (1b). W indukcji remisji standardową opcją jest terapia złożona z GSK w połączeniu z CYC (p.o. lub i.v.) (1a). Wybór drogi podania CYC jest zależny od a) dostępnej infrastruktury i personelu pielęgniarskiego; b) charakterystyki pacjenta (spodziewane przestrzeganie zaleceń, słaba pamięć, młode kobiety); c) zwyczajowego użycia na oddziale. RTX może być stosowany z GSK w indukcji remisji u pacjentów: -u których nie jest wskazane stosowanie CYC (do tej grupy należą pacjenci z nowotworami uroepitelialnymi w wywiadzie, kobiety przed menopauzą, pacjenci wcześniej stosujący CYC oraz pacjenci z nietolerancją na CYC), lub -u których terapia CYC była nieskuteczna, lub -z pierwszym nawrotem choroby, lub - w celu uniknięcia ryzyka związanego z przekroczeniem dopuszczalnej skumulowanej dawki CYC. W przypadku ciężkiej, zagrażającej funkcji narządów lub życiu postaci choroby można rozważyć jednoczesne stosowanie RTX i CYC w celu uzyskania szybkiej kontroli choroby.</p> <p>Leczenie podtrzymujące</p> <p>Po osiągnięciu remisji stosowanie CYC powinno zostać przerwane i zastąpione AZA, MTX lub okazjonalnie MMF. RTX może być stosowany w leczeniu podtrzymującym w przypadku gdy -pacjent doświadczył kilku nawrotów, mimo stosowania kilku alternatywnych terapii podtrzymujących, a ryzyko nawrotu obejmuje również ryzyko uszkodzenia głównych organów, lub -alternatywne terapie podtrzymujące (AZA, MTX, MMF) nie są skuteczne lub nie są tolerowane.</p> <p>Leczenie nawrotów choroby</p> <p>Mały nawrót choroby może być leczony poprzez zwiększenie dawki prednizolonu oraz optymalizacją równoległego leczenia immunosupresyjnego. W przypadku nawrotów występujących w trakcie przyjmowania AZA można rozważyć zmianę terapii na MMF. W leczeniu dużego nawrotu choroby zalecane jest stosowanie RTX. Stosowanie prednizolonu może być zwiększone (lub rozpoczęte na nowo).</p> <p>1a – dowody z meta-analzy badań RCT; 1b – dowody z ≥ 1 poprawnie zaprojektowanego RCT; 2a – dowody z ≥ 1 poprawnie zaprojektowanego nRCT; 2b – dowody z ≥ 1 poprawnie zaprojektowanego badania quasi-eksperymentalnego; 3 – dowody z poprawnie zaprojektowanych badań opisowych (porównawczych, korelacji, kliniczno-kontrolnych); 4 – dowody z raportów zespołów ekspertów lub opinii i/lub doświadczenia klinicznego zespołu ekspertów; 5 – dowody z doświadczenia klinicznego autorów wytycznych.</p>
Francja	FVSG, 2013	<p>RTX lub CYC mogą być stosowane w pierwszej linii leczenia w indukcji remisji u pacjentów z AAV. RTX jest preferowaną opcją u kobiet z GPA lub MPA w wieku rozrodczym, szczególnie w wieku powyżej 30 lat. RTX nie jest zalecany w pierwszej linii leczenia u pacjentów, którzy nie wymagają stosowania CYC w indukcji remisji. RTX jest preferowaną opcją dla pacjentów z nawrotem GPA lub MPA, którzy otrzymali jeden pełny cykl CYC (6–9 infuzji lub łączna dawka >10 mg). W przypadku niepowodzenia terapii RTX w drugiej linii, zalecanym leczeniem w trzeciej linii jest CYC p.o. RTX może być stosowany w terapii podtrzymującej.</p>
Japonia	JCS, 2011	<p>MPA: U pacjentów z uszkodzeniem głównych organów zaleca się stosowanie wysokiej dawki GSK oraz CYC w celu osiągnięcia indukcji remisji. Plazmafereza może być również stosowana u pacjentów z ciężką postacią choroby. Po osiągnięciu remisji zalecane jest zmniejszenie dawki GSK oraz zamiana CYC na inny, łagodniejszy immunosupresant na 1–2 lata. GPA: zaleca się stosowanie terapii złożonej z GSK oraz immunosupresantów w celu osiągnięcia indukcji remisji.</p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Europa	EULAR, 2009	<p>Indukcja remisji W indukcji remisji u pacjentów z zapaleniem małych lub średnich naczyń zalecaną opcją jest terapia złożona z GSK w połączeniu z CYC i.v. lub p.o. (1a). U pacjentów z postacią choroby niezagrażającą wydolności narządów lub życia, zalecaną opcją jest terapia złożona z GSK i MTX (1b). U pacjentów z szybko postępującą chorobą z zajęciem nerek zalecaną opcją jest terapia złożona z prednizolonu z CYC p.o. w połączeniu z wymianą osocza (1b).</p> <p>Leczenie nawrotów choroby / oporna postać choroby Stosowanie dożylnych wlewów immunoglobulin może być rozważone u pacjentów, którzy nie osiągnęli remisji stosując maksymalną dawkę terapii standardowej lub mają nawrót po stosowaniu maksymalnej dawki terapii standardowej. Terapie alternatywne (konwencjonalne: MMF, 1,5-deoksypregualina, lub biologiczne: globulina antytymocytowa, infliksymab, RTX) powinny być rozważone u pacjentów z postępującą chorobą (3).</p> <p>Leczenie podtrzymujące W leczeniu podtrzymującym zalecana jest terapia złożona z niskiej dawki GSK oraz AZA (1b), LEF (1b) lub MTX (2b), kontynuowana przez ≥ 18 miesięcy. 1a – dowody z meta-analzy badań RCT; 1b – dowody z ≥ 1 RCT; 2a – dowody z ≥ 1 nRCT; 2b – dowody z ≥ 1 badania quasi-eksperymentalnego; 3 – dowody z badań opisowych (porównawczych, korelacji, kliniczno-kontrolnych); 4 – dowody z raportów zespołów ekspertów lub opinii i/lub doświadczenia klinicznego zespołu ekspertów.</p>

Ponadto w Prescrire 2015 podano, że RTX jest alternatywą dla pacjentów z ciężką postacią GPA i MPA, u których niewskazane jest stosowanie CYC. Pacjenci przed rozpoczęciem stosowania RTX powinni być poinformowani o niepewnościach związanych z jego stosowaniem, związanych w szczególności z długoterminowym wpływem na przeżycie, długoterminowym bezpieczeństwem oraz optymalną dawką.

W toku prac nad niniejszą AWA wystąpiono z prośbą o opinię do 7 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad przedmiotową AWA otrzymano opinie od 3 z nich. Jednak żadna z nich nie została dopuszczona do dalszych prac przez Prezesa Agencji, z uwagi na konflikt interesów.

Tabela 8. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w ocenianym wskazaniu lub we wskazaniach mogących obejmować oceniane [wg Obwieszczenia MZ – 24.06.2015 r.].

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
Azatiopryna	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	50 tabl.	5909990232819	140.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - azatiopryna	22,46	29,62	29,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach ^A na dzień wydania decyzji oraz wskazaniach pozarejestrowanych: nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL ; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; sarkoidoza;	ryczałt	3,20
	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	30 tabl.	5909990232826		15,12	20,21	17,77		ryczałt	5,64

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
								śródmiaższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL		
	Imuran, tabl. powł., 25 mg	100 tabl. (4 blist.po 25 szt.)	5909990144211		31,10	38,7	29,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach ^B na dzień wydania decyzji oraz wskazaniach pozarejestacyjnych: nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL ; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek; sarkoidoza; śródmiaższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	12,28
	Imuran, tabl. powł., 50 mg	100 tabl. (4 blist.po 25 szt.)	5909990277810		50,11	61,84	59,24	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach ^B na dzień wydania decyzji oraz wskazaniach pozarejestacyjnych: nieswoiste zapalenie jelit inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; nefropatia IgA inna niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; zapalenie naczyń inne niż o podłożu autoimmunizacyjnym - u dzieci do 18 roku życia; choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL ; stan po przeszczepie kośćczyny, rogówki, tkanek lub komórek; sarkoidoza; śródmiaższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	6,16
Chlorochina	Arechin, tabl., 250 mg	30 tabl.	5909991139582	192.0, Leki przeciwmalaryczne - chlorochina	14,26	19,46	19,46	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji ^C oraz wskazaniach pozarejestacyjnych: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL ; porfiria skórna późna	30%	5,84
Cyklofosfamid	Endoxan, 50 mg	50 draż.	5909990240814	117.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki a kilujące - cyklofosfamid	72,36	88,08	88,08	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach ^D na dzień wydania decyzji oraz wskazaniach pozarejestacyjnych: choroby autoimmunizacyjne ; amyloidoza; zespół hemofagocytowy; zespół POEMS; małopłytkowość oporna na leczenie kortykosteroidami; anemia hemolityczna oporna na leczenie kortykosteroidami; sarkoidoza; śródmiaższowe zapalenie płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL	ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy	
Cyklosporyna	Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg	50 kaps.	5909990787289	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	54,00	67,18	67,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach ^E na dzień wydania decyzji oraz wskazaniach pozarejestacyjnych: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL ; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szp ku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek.	ryczałt	3,32	
	Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg	50 kaps.	5909990787357		113,94	134,12	134,12		ryczałt	3,20	
	Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg	50 kaps.	5909990787463		238,68	269,09	268,24		ryczałt	4,05	
	Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	5909990946426		54,00	67,18	67,06		We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach ^F na dzień wydania decyzji oraz wskazaniach pozarejestacyjnych: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL ; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szp ku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek.	ryczałt	3,32
	Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	5909990946525		113,94	134,12	134,12			ryczałt	3,20
	Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	5909990946624		238,68	269,09	268,24			ryczałt	4,05
	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	5909990946716	138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	277,61	311,28	311,28	ryczałt	3,20		
	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 kaps.	5909990336616	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne	101,12	116,65	67,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach ^G na dzień wydania decyzji oraz wskazaniach pozarejestacyjnych: choroby	ryczałt	52,79	

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 kaps.	5909990336715	- inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	171,43	194,48	134,12	autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL ; zespół Alporta z białkomoczem u dzieci do 18 roku życia; anemia aplastyczna u dzieci do 18 roku życia; nieswoiste zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; aplazja lub hipoplazja szp ku kostnego; białaczka z dużych granulanych limfocytów T; wybiórcza aplazja układu czerwono krwinkowego; zespół aktywacji makrofagów; zespół hemofagocytowy; małopłytkowość oporna na leczenie; zespół mielodysplastyczny - leczenie paliatywne; stan po przeszczepie kości, rogówki, tkanek lub komórek.	ryczałt	63,56
	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 kaps.	5909990336814		343,44	379,09	268,24		ryczałt	114,05
	Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	5909990336913	138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	362,66	400,58	311,28		ryczałt	92,50
	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 10 mg	60 kaps.	5909990406111	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	46,72	55,87	32,19		ryczałt	26,88
Metotreksat	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 0,375 ml	5907626701852	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	20,15	26,83	26,83	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach ^H na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniach pozarejestrowanych: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	3,20
	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 0,5 ml	5907626701913		26,89	34,96	34,96		ryczałt	3,20
	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-	1 amp.-strz.a 0,75 ml	5907626702033		40,33	51,08	51,08		ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
	strzykawce, 20 mg/ml									
	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 1 ml	5909990735235		53,77	66,60	66,60		ryczałt	3,20
	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 1,25 ml	5909990735266		67,23	82,14	82,14		ryczałt	3,20
	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 1,5 ml	5909990735297		80,67	97,43	97,43		ryczałt	3,20
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz. a 0,15 ml	5909990791286		241,92	272,87	272,87		ryczałt	3,84
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz. a 0,2 ml	5909990791347		322,56	359,65	359,65		ryczałt	5,12
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz. a 0,3 ml	5909990791392		483,84	533,22	533,22		ryczałt	7,68
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz. a 0,4 ml	5909990791477		645,12	706,81	706,81		ryczałt	10,24
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-	12 amp.-strz. a 0,5 ml	5909990791521		806,40	880,38	880,38		ryczałt	12,80
								We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach ¹ na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniach pozarejestrowanych: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL		

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
	strzykawce, 50 mg/ml									
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz. a 0,6 ml	5909990928125		967,68	1053,95	1053,95		ryczałt	15,36
Mycophenolan mofetylu	CellCept, tabl., 500 mg	50 tabl.	5909990707515	134.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - kwas mykofenolowy i jego pochodne	275,40	308,90	308,90	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku oraz we wskazaniach pozarejestacyjnych: steroidozależny zespół nerczycowy; steroidooporny zespół nerczycowy; cyklosporynozależny zespół nerczycowy; nefropatia toczniowa; zapalenie naczyń; nefropatia IgA; toczeń rumieniowaty układowy; twardzina układowa; stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; neuropatia zapalna; miopatia zapalna; choroby autoimmunizacyjne u pacjentów z niedoborami odporności ; cytopenie w przebiegu autoimmunizacyjnego zespołu limfoproliferacyjnego.	ryczałt	3,20
	CellCept, kaps. twarde, 250 mg	100 kaps.	5909990707614		275,40	308,90	308,90		ryczałt	3,20
	CellCept, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 1 g/5 ml	110 g (175 ml)	5909990980918		385,50	427,40	427,40		ryczałt	3,20
	Mycophenolate Mofetil Accord, tabl. powł., 500 mg	50 szt.	5909990750993		108,00	133,13	133,13		ryczałt	3,20
	Mycophenolate Mofetil Accord, kaps. twarde, 250 mg	100 szt.	5909990754472		108,00	133,13	133,13		ryczałt	3,20
	Mycophenolate mofetil Apotex, kaps., 250 mg	100 kaps.	5909990718375		275,40	308,90	308,90		ryczałt	3,20
	Mycophenolate mofetil Apotex, tabl. powł., 500 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990718405		275,40	308,90	308,90		ryczałt	3,20
	Mycophenolate mofetil Sandoz 500, tabl. powł., 500 mg	50 tabl. (5 blist.po 10 szt.)	5909990715268		140,40	167,15	167,15		ryczałt	3,20
	Mycophenolate mofetil Stada, kaps., 250 mg	100 kaps.	5909990807703		137,16	163,75	163,75		ryczałt	3,20
	Mycophenolate mofetil Stada, tabl. powł., 500	50 tabl.	5909990807741		137,16	163,75	163,75		ryczałt	3,20

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
	mg									
	Myfenax, kaps. twarde, 250 mg	100 kaps.	5909990638185		275,40	308,90	308,90		ryczałt	3,20
	Myfenax, tabl. powł., 500 mg	50 tabl.	5909990638208		275,40	308,90	308,90		ryczałt	3,20
Prednizon	Encorton, tabl., 1 mg	20 tabl.	5909990170616	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednizon	7,56	8,32	1,18	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach ¹ na dzień wydania decyzji oraz wskazaniach pozarejestrowanych: eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne – w przypadkach innych niż określone w ChPL ; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku	ryczałt	8,32
	Encorton, tabl., 5 mg	20 tabl.	5909990297016		9,72	12,10	5,92		ryczałt	9,38
	Encorton, tabl., 5 mg	100 tabl.	5909990297023		22,46	29,62	29,62		ryczałt	5,33
	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	5909990405329		16,20	20,34	11,85		ryczałt	11,69
	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	5909990405428		21,60	27,95	23,70		ryczałt	8,52
Sulfasalazyna	Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg	50 tabl.	5909990864416	12.1, Leki przeciwzapalne działające na jelita - mesalazyna i sulfasalazyna - produkty do stosowania doustnego	24,41	31,96	30,37	Choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz we wskazaniach pozarejestrowanych: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL	ryczałt	4,79
	Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg	100 tabl.	5909990864423		45,36	57,24	57,24		ryczałt	3,20
	Salazopyrin EN, tabl. dojel., 500 mg	100 szt.	5909997012759		38,83	50,38	50,38		ryczałt	3,20
	Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg	50 tabl.	5909990283316		24,34	31,89	30,37		ryczałt	4,72
	Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg	100 tabl.	5909990283323		48,69	60,73	60,73		ryczałt	3,20
	Sulfasalazin Krka, tabl. powł., 500 mg	50 tabl.	5909990283217		22,68	30,14	30,14		ryczałt	3,20

¹Choroby o podłożu autoimmunologicznym, takie jak: toczeń rumieniowaty układowy, ciężkie RZS, zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie wielomięśniowe, guzkowe zapalenie okołotętnicze, pęcherzyca zwyczajna, piodermnia zgorzelinowa, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, przewlekła oporna plamica małopłytkowa, autoimmunologiczne przewlekłe zapalenie wątroby odporne na leczenie kortykosteroidami lub gdy istnieją przeciwwskazania do ich stosowania oraz w celu zmniejszenia dawek steroidów u pacjentów leczonych kortykosteroidami w dawkach wywołujących ciężkie działania niepożądane. Po przeszczepieniu narządów, takich jak nerki, serce i wątroba, oraz w celu zmniejszenia dawek kortykosteroidów u chorych po przeszczepieniu nerek.

^BW monoterapii lub częściej w skojarzeniu z innymi lekami (zwykle kortykosteroidami) i zabiegami wpływającymi na odpowiedź immunologiczną w przebiegu np. ciężkiego RZS, tocznia rumieniowatego układowego, zapalenia skórno-mięśniowego/zapalenia wielomięśniowego, autoimmunologicznego przewlekłego aktywnego zapalenia wątroby, pęcherzycy zwykłej, guzkowego zapalenia tętnic, autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej, przewlekłej opornej samoistnej plamicy małopłytkowej.

^CZapobieganie i leczenie ostrych napadów oraz leczenie podtrzymujące zimnicy (malarii) wywoływanej przez *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* oraz wrażliwe na chlorochinę szczepy *Plasmodium falciparum*. Pelzakowica i ropień wątroby wywołane przez *Entamoeba histolytica*, zwykle w skojarzeniu z lekami przeciw pelzakom, działającymi w świetle jelita. Toczeń rumieniowaty (postać układowa, przewlekła oraz toczeń rumieniowaty krążkowy). RZS.

^DMonoterapia lub leczenie skojarzone następujących chorób nowotworowych: ostra białaczka limfoblastyczna, przewlekła białaczka limfocytowa, białaczka szpikowa, chłoniak niezziarniczny, chłoniak Hodgkina, szpiczak mnogii, lite guzy złośliwe wywołujące przerzuty lub ich niewywołujące (rak piersi, rak jajnika, drobnokomórkowy rak płuc, nerwiak zarodkowy, mięsak Ewinga, mięśniakomięsak prążkowy u dzieci, kostniakomięsak, **ziarniniak Wegenera**). Leczenie immunosupresyjne w przeszczepach organów, jako bodziec warunkujący poprzedzający alogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego (ciężka niedokrwistość aplastyczna, ostra białaczka szpikowa i ostra białaczka limfoblastyczna, przewlekła białaczka szpikowa).

^EZapobieganie odrzuceniu przeszczepu po alogenicznym przeszczepieniu nerek, wątroby, serca, płuc, serca i płuc, trzustki. Leczenie odrzucania przeszczepu u chorych uprzednio otrzymujących inne leki immunosupresyjne. Zapobieganie chorobie przeszczep przeciw gospodarzowi lub jej leczenie u osób po alogenicznym przeszczepieniu szpiku. Steroidozależny i steroidooporny zespół nerczycowy u dorosłych i dzieci, wywołany przez choroby kłębuszków nerkowych, takie jak nefropatie z minimalnymi zmianami, ogniskowe i segmentowe stwardnienie kłębuszków lub błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych u osób, u których glikokortykosteroidy i leki alkilujące są niewystarczająco skuteczne lub ich stosowanie związane jest ze zbyt dużym ryzykiem. Lek można stosować do wywołania remisji i jej utrzymania, a także do podtrzymania remisji wywołanej steroidami, co pozwala na wycofanie steroidów z leczenia. Ciężkie czynniki RZS w przypadku nieskuteczności konwencjonalnych metod leczenia lub przeciwwskazań do ich stosowania. Leczenie ciężkiej łuszczycy w przypadku nieskuteczności konwencjonalnych metod leczenia lub przeciwwskazań do ich stosowania. Ciężkie AZS w przypadku nieskuteczności konwencjonalnych metod leczenia lub przeciwwskazań do ich stosowania.

^FLeczenie odrzucania przeszczepu u chorych leczonych wcześniej innymi lekami immunosupresyjnymi. Zapobieganie odrzuceniu przeszczepu po alogenicznej transplantacji nerek, wątroby, serca, płuc, trzustki, serca i płuc. Zapobieganie odrzuceniu przeszczepu po alogenicznej transplantacji szpiku kostnego. Zapobieganie chorobie przeszczep przeciw gospodarzowi i jej leczenie. Endogenne zapalenie błony naczyniowej oka pochodzenia niezakaźnego, gdy leczenie konwencjonalne jest nieskuteczne lub powoduje ciężkie działania niepożądane. Steroidozależny i steroidooporny zespół nerczycowy u dorosłych i dzieci, wywołany przez nefropatie z minimalnymi zmianami, ogniskowe i segmentowe stwardnienie kłębuszków lub błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych. Lek można stosować do wywołania remisji i jej utrzymania, a także do podtrzymania remisji wywołanej steroidami, co pozwala na odstawienie steroidów. Ciężkie czynniki RZS w przypadku nieskuteczności leczenia konwencjonalnego lub, gdy jest ono nieodpowiednie. Ciężka postać łuszczycy w przypadku nieskuteczności leczenia konwencjonalnego lub, gdy jest ono nieodpowiednie. Ciężkie AZS w przypadku nieskuteczności leczenia konwencjonalnego lub, gdy jest ono nieodpowiednie.

^GZapobieganie odrzuceniu przeszczepu po alogenicznym przeszczepieniu nerek, wątroby, serca, płuc, serca i płuc, trzustki. Leczenie odrzucania przeszczepu u chorych uprzednio otrzymujących inne leki immunosupresyjne. Zapobieganie odrzuceniu przeszczepu po przeszczepieniu szpiku. Zapobieganie chorobie przeszczep przeciw gospodarzowi lub jej leczenie. Czynniki, zagrażające utratą wzroku zapalenie błony naczyniowej pośredniego lub tylnego odcinka oka pochodzenia niezakaźnego, gdy leczenie konwencjonalne jest nieskuteczne lub powoduje ciężkie działania niepożądane. Zapalenie błony naczyniowej oka w chorobie Behçeta z nawracającymi zaostrzeniami i zajęciem siatkówki. Steroidozależny i steroidooporny zespół nerczycowy u dorosłych i dzieci, wywołany przez choroby kłębuszków nerkowych, takie jak nefropatie z minimalnymi zmianami, ogniskowe i segmentowe stwardnienie kłębuszków lub błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych. Lek można stosować do wywołania remisji i jej utrzymania, a także do podtrzymania remisji wywołanej steroidami, co pozwala na odstawienie steroidów. Ciężkie czynniki RZS. Leczenie ciężkiej łuszczycy w przypadku nieskuteczności konwencjonalnych metod leczenia lub przeciwwskazań do ich stosowania. Ciężkie AZS w razie konieczności leczenia ogólnego.

^HCzynniki RZS u dorosłych. Wielostawowe postacie ciężkiego czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, jeśli leczenie NLPZ nie jest skuteczne. Ciężka, oporna na leczenie, prowadząca do niesprawności łuszczycy u dorosłych, gdy nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na inne rodzaje leczenia, takie jak: fototerapia, terapia PUVA i retinoidy. Ciężkie łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych.

^ICzynniki RZS u dorosłych. Wielostawowe postacie ciężkiego czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, jeśli leczenie NLPZ nie jest skuteczne. Ciężka, oporna na leczenie, prowadząca do niesprawności łuszczycy u dorosłych, gdy nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na inne rodzaje leczenia, takie jak: fototerapia, terapia PUVA i retinoidy. Ciężkie łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych. Choroba Leśniowskiego i Crohna o przebiegu łagodnym do umiarkowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z glikokortykosteroidami u dorosłych pacjentów, u których występuje oporność bądź nietolerancja na tiopuryny.

^JZaburzenia endokrynologiczne: niewydolność kory nadnerczy pierwotna i wtórna, wrodzona hiperplazja nadnerczy, hiperkalcemia związana z chorobą nowotworową, nieropne zapalenie tarczycy. Choroby alergiczne o ciężkim przebiegu oporne na inne metody leczenia (kontaktowe zapalenie skóry, AZS, choroba posurowicza, reakcje nadwrażliwości na leki, całoroczny lub sezonowy alergiczny nieżyt nosa). Kolagenozy: ostre reumatyczne zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie skórno-mięśniowe, toczeń rumieniowaty układowy. Choroby skóry i błon śluzowych: złuszczone zapalenie skóry, opryszczkowe pęcherzowe zapalenie skóry, ciężkie łojotokowe zapalenie skóry, ciężki rumień wielopostaciowy, ziarniniak grzybiasty, pęcherzyca, ciężka łuszczycy. Choroby przewodu pokarmowego w okresach zaostrzenia: wrzodziejące zapalenie okrężnicy, choroba Leśniowskiego i Crohna. Choroby układu krwiotwórczego: niedokrwistość hemolityczna nabyta (autoimmunologiczna), niedokrwistość aplastyczna wrodzona, niedokrwistość wskutek wybiórczej hipoplazji układu czerwonych krwinek, małopłytkowość wtórna u dorosłych, idiopatyczna plamica małopłytkowa u dorosłych. Zespół nerczycowy, w celu wywołania diurezy lub uzyskania remisji w przypadku białkomoczu w zespole nerczycowym idiopatycznym bez mocznicy albo w celu poprawy czynności nerek u chorych z toczniem rumieniowatym. W idiopatycznym zespole nerczycowym długotrwałe leczenie może być konieczne w celu zapobieżenia częstym nawrotom. Choroby oka (ciężkie ostre oraz przewlekłe procesy alergiczne i zapalne): zapalenie tęczówki, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, zapalenie naczyniówki i siatkówki, rozlane zapalenie tylnego odcinka błony naczyniowej oka, zapalenie nerwu wzrokowego, współczulne zapalenie naczyniówki, zapalenie przedniego odcinka oka, alergiczne zapalenie spojówek, zapalenie rogówki (niezwiązane z zakażeniem wirusem opryszczki lub zakażeniem grzybiczym), alergiczne brzeżne owrzodzenie rogówki. Choroby układu oddechowego:

beryloza, zespół Löfflera, zachyłkowe zapalenie płuc, objawowa sarkoidoza, astma oskrzelowa, piorunująca lub rozsiana gruźlica, gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych z blokiem podpajęczynówkowym (z jednoczesnym leczeniem przeciwgruźliczym). Choroby reumatyczne: zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczycowe zapalenie stawów, RZS, młodzieńcze RZS. Nowotwory (jako leczenie paliatywne, w skojarzeniu z odpowiednim leczeniem przeciwnowotworowym): białaczka i chłoniaki u dorosłych, ostra białaczka u dzieci. Inne niereumatyczne stany zapalne układu kostno-stawowego: ostre i podostre zapalenie kaletki, ostre dnawe zapalenie stawów, ostre nieswoiste zapalenie pochewki ścięgna, pourazowe zapalenie kości i stawów, zapalenie błony maziowej u chorych z zapaleniem kości i stawów, zapalenie nadkłykcia. Włośnica z zajęciem mięśnia sercowego lub układu nerwowego.

Ponadto, zgodnie z informacjami zawartymi w APD wnioskodawcy, cyklofosfamid i.v. i prednizolon mogą być finansowane w ramach leczenia szpitalnego – „Jednorodne Grupy Pacjentów, kod grupy D55 (ziarniniaki, choroby płuc alergiczne i z autoimmunizacji) wg Zarządzenia Prezesa NFZ 89/2013/DSOZ z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne”.

W APD wnioskodawcy podano również, że metyloprednizolon „wskazany jest m.in. w chorobach autoimmunologicznych i jest w Polsce finansowany ze środków publicznych”. Natomiast zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ metyloprednizolon p.o. może być refundowany w ww. populacji pacjentów, natomiast metyloprednizolon i.v., który zaleca się do stosowania w ocenianej jednostce chorobowej w wytycznych klinicznych, jest refundowany w innych niż wnioskowane wskazania (tj.: zaostrzenie w przebiegu stwardnienia rozsianego).

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparator dla produktu Mabthera (rytuksymab) we wnioskowanym wskazaniu w analizie klinicznej (AKL) wnioskodawcy wskazano terapię skojarzoną, składającą się z cyklofosfamidu i glikokortykosteroidów, podawanych w oddzielnych produktach. Zestawienie wybranego komparatora, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił jego wybór, wraz z komentarzem Agencji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru.

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Komparator 1 Cyklofosfamid p.o. lub i.v. w skojarzeniu z glikokortykosteroidami	- standardowa terapia indukująca remisję choroby w GPA i MPA - leki refundowane w populacji docelowej.	Wybór zasadny; wnioskodawca mógł także rozważyć mykofenolan mofetylu dla populacji pacjentów po nieskuteczności standardowej terapii indukującej remisję (tzn. cyklofosfamidu z glikokortykosteroidami). Wnioskodawca nie odniósł się do subpopulacji z przeciwwskazaniem do standardowej terapii indukującej remisję (tzn. cyklofosfamidu z glikokortykosteroidami).

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w leczeniu dużych nawrotów można zastosować: ponownie cyklofosfamid z prednizolonem (BSR/BHPR 2014), natomiast w przypadku braku remisji lub nawrotu choroby – immunoglobuliny lub alternatywnie: mykofenolan mofetylu, 1,5-deoksyspergualina, globulinę antytymocytową, infliksymab (EULAR 2009). Cyklofosfamid i mykofenolan mofetylu znajdują się na liście leków refundowanych we wskazaniach: ziarniniak Wegenera i/lub choroby autoimmunologiczne. Immunoglobuliny i infliksymab są finansowane w ramach programów lekowych, jednak w rozpoznaniach wg ICD10 innych niż oceniane. Natomiast 1,5-deoksyspergualina i globulina antytymocytową (Thymoglobuline) nie są w ogóle refundowane w Polsce. W związku z powyższym cyklofosfamid z glikokortykosteroidami lub mykofenolan mofetylu stanowią komparatory dla populacji pacjentów z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia.

Wytyczne kliniczne nie wskazują, innego leczenia niż rytuksymab, u pacjentów z przeciwwskazaniem do zastosowania cyklofosfamidu. Ponadto rytuksymab jest aktualnie finansowany w ramach lecznictwa szpitalnego w JGP. Wnioskodawca przy wyborze komparatora nie odniósł się do ww. subpopulacji pacjentów.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku systematycznego przeszukiwania baz informacji medycznej wnioskodawca odnalazł 4 przeglądy systematyczne spełniające następujące kryteria włączenia:

- populacja: dorośli chorzy z GPA (ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń) lub MPA (mikroskopowe zapalenie naczyń), nieleczeni wcześniej RTX, u których stwierdzono:
 - chorobę uogólnioną lub ciężką, czyli przebiegającą z zagrożeniem funkcji zajętych narządów (tj. nerek, układu nerwowego, płuc, serca, przewodu pokarmowego) lub z zagrożeniem życia;
 - wysoką aktywność choroby;
 - nieskuteczność lub przeciwwskazania do standardowej terapii indukującej remisję (cyklofosfamid wraz z glikokortykosteroidami);
- interwencja: indukcja remisji RTX 375 mg/m² p.c. we wlewie dożylnym w skojarzeniu z glikokortykosteroidami;
- metodyka: opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy) publikacje pełnotekstowe w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

Przeglądy te obejmowały szerszą populację niż populacja wnioskowana: dwa z nich dotyczyły populacji pacjentów z zapaleniem naczyń związanym z ANCA (Murgia 2014, Lee 2008), jeden obejmował populację pacjentów z ogólnoustrojowym zapaleniem naczyń (Silva-Fernandez 2014), a jeden – pacjentów z ogólnoustrojowymi chorobami autoimmunologicznymi (Ramos-Casals 2008). We wszystkich przeglądach uwzględniono, oprócz rytuksymabu, również inne leki biologiczne. W żadnym z odnalezionych przeglądów systematycznych nie wykonano meta-analizy.

Do powyższych przeglądów włączono badania pierwotne uwzględnione w AKL wnioskodawcy, a także inne badania, oceniające m.in. RTX stosowany w leczeniu podtrzymującym lub terapię RTX u pacjentów z zajętejmi nerkami bądź oczami. Większa liczba włączonych badań wynika też z faktu, iż do przeglądów Silva-Fernandez 2014, Lee 2008 i Ramos-Casals 2008 włączano także serie przypadków opisujące <10 pacjentów. Wnioski z ww. opracowań są zasadniczo spójne z wnioskami z AKL wnioskodawcy – autorzy wskazują, że terapia rytuksymabem skojarzonym z glikokortykosteroidami może być wskazana u pacjentów po niepowodzeniu terapii standardowej lub z przeciwwskazaniami do stosowania cyklofosfamidu. We

wszystkich opracowaniach zwrócono uwagę na niewielką ilość dowodów naukowych i konieczność przeprowadzenia badań randomizowanych na populacji o dużej liczebności.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania kontrolno-aktualizującego analityk Agencji (patrz pkt. 3.3.1.1. niniejszej AWA) nie odnalazł innych publikacji, które spełniałyby kryteria włączenia/wyłączenia, niż te uwzględnione w analizie wnioskodawcy.

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę i najważniejsze wyniki odnalezionych przeglądów wnioskodawcy. Uwzględniono wyłącznie wyniki dla rytuksymabu w ocenianej populacji.

Tabela 10. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną rytuksymabu w skojarzeniu z glikokortykosteroidami w indukcji remisji u pacjentów z GPA i MPA [wg tabeli 27 AKL wnioskodawcy, Murgia 2014, Silva-Fernández 2014, Lee 2008, Ramos-Casals 2008].

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Murgia 2014 [uwzględniony w analizie wnioskodawcy]</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> nie określono</p>	<p>Cel: przegląd dowodów naukowych dotyczących stosowania leków biologicznych w zapaleniu naczyń związanym z przeciwciałami przeciwcypoplazmatycznymi (ANCA)</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: MEDLINE (przez PubMed), do czerwca 2014 r.</p>	<p>Populacja: pacjenci z zapaleniem naczyń związanym z przeciwciałami przeciwcypoplazmatycznymi (ANCA)</p> <p>Interwencja: leki biologiczne (rytuksymab, infliksymab, etanercept, adalimumab, alemtuzumab, dożylnie immunoglobuliny, mepolizumab, omalizumab, adalimumab)</p> <p>Punkty końcowe: nie określono</p> <p>Metodyka: nie określono</p> <p>Inne: nie określono</p>	<p>Włączone badania: 42 badania, w tym 13 dotyczących RTX (RCT: Stone 2010 – RAVE, Jones 2010 – RITUXVAS, De Menthon 2011, Guillevin 2014 – MAINRITSAN, nRCT: Keogh 2006, Smith 2006, Keogh 2005, Jones 2009, Stasi 2006, Eriksson 2005, Cartin-Ceba 2012, Smith 2012, Charles 2013).</p> <p>Kluczowe wyniki: RTX w skojarzeniu z GSK jest skuteczny w indukcji remisji u pacjentów z GPA lub MPA. Odsetek pacjentów stosujących RTX, którzy osiągnęli remisję, wahał się, w zależności od badania, od 64 do 100%. Wśród nich, 10–81% doświadczyło nawrotu choroby. SAE występowały u 0–47% pacjentów, a infekcje u 19–57%.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: RTX/GSK może być stosowany w pierwszej linii leczenia w indukcji remisji u pacjentów z GPA lub MPA.</p>
<p>Silva-Fernández 2014 [uwzględniony w analizie wnioskodawcy]</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Spanish Foundation for Rheumatology</p>	<p>Cel: przegląd dowodów naukowych dotyczących stosowania leków biologicznych w ogólnoustrojowym zapaleniu naczyń</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: MEDLINE, EMBASE, Cochrane CENTRAL, do kwietnia 2013 r.</p>	<p>Populacja: pacjenci z ogólnoustrojowym zapaleniem naczyń</p> <p>Interwencja: leki biologiczne</p> <p>Punkty końcowe: remisja (BVAS), czas do remisji, nawroty, poziom ANCA, bezpieczeństwo</p> <p>Metodyka: przeglądy systematyczne, badania kliniczne, badania kohortowe, serie przypadków ≥ 3 pacjentów</p> <p>Inne: nie określono</p>	<p>Włączone badania: 90 badań, w tym 43 dotyczące RTX (w tym abstrakty): RCT: RAVE (Stone 2010, Stone 2011, Specks 2011, Geetha 2012, Miloslavsky 2013), RITUXVAS (Jones 2010, Jones 2010), De Menthon 2011, MAINRITSAN (Guillevin 2014, Terrier 2013), nRCT: Smith 2005, Keogh 2006, Mansfield 2011, Dass 2011, Cartin-Ceba 2012, Smith 2012, Roll 2012, Yusof 2013, Eriksson 2005, Keogh 2005, Stasi 2006, Aries 2006, Brihaye 2007, Garcia-Hernandez 2007, Henes 2007, Roccatello 2008, Sancez-cano 2008, Seo 2008, Taylor 2009, Martinez del Pedro 2009, Jones 2009, Lovric 2009, Ramos-Casals 2010, Rhee 2010, Joshi 2011, Tesfa 2011, Lutalo 2011, Gatenby 2011, Holle 2012, Pullerits 2012, Roubaud-Baudron 2012, Venhoff 2012, Wendt 2012, Baslund 2012, Lower 2012, Khan 2012, Knight 2012, Azar 2012, Charles 2012, Dubrau 2012.</p> <p>Kluczowe wyniki: RTX w skojarzeniu z GSK jest co najmniej tak samo skuteczny jak CYC w indukcji remisji u pacjentów z ogólnoustrojowym zapaleniem naczyń. Nie wykazano przewagi RTX nad CYC w zakresie odsetka nawrotów lub profilu bezpieczeństwa. Wyniki badań nierandomizowanych potwierdzają skuteczność RTX u pacjentów z AAV, jednakże nie zawierają danych dot. długoterminowego bezpieczeństwa – odsetek pacjentów stosujących RTX, którzy osiągnęli remisję, wahał się, w zależności od badania, od 25 do 100%. Wśród nich, 0–69% doświadczyło nawrotu choroby.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: RTX w skojarzeniu z GSK jest zalecany u pacjentów z AAV z nawrotem oraz u tych, u których stosowanie CYC jest niewskazane.</p>
<p>Lee 2008 [uwzględniony w analizie wnioskodawcy]</p>	<p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa nowych leków stosowanych w leczeniu zapalenia naczyń związanego z przeciwciałami przeciwcypoplazmatycznymi (ANCA)</p>	<p>Populacja: pacjenci z zapaleniem naczyń związanym z przeciwciałami przeciwcypoplazmatycznymi (ANCA)</p> <p>Interwencja: mykofenolan mofetylu,</p>	<p>Włączone badania: nie określono liczby badań włączonych do przeglądu; RTX (Specks 2001, Keogh 2005, Eriksson 2006, Keogh 2006, Henes 2007, Aries 2006, Aries 2006, Omdal 2005, Brihaye 2007, Bacon 2005, Smith 2006, Stasi 2006, Golbin 2006, Kallenbah 2005, Cheung 2005, Ferraro</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><u>Źródła finansowania:</u> brak zewnętrznych źródeł finansowania</p>	<p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: MEDLINE, EMBASE, od 2002 do maja 2007 r.</p>	<p>etanercept, infliksymab, rytuksymab, alemtuzumab, globulina antytymocytowa, przeszczep komórek hematopoetycznych, leflunomid, 15-deoksypergualina, dożylne immunoglobuliny, wymiana osocza</p> <p>Punkty końcowe: nie określono</p> <p>Metodyka: brak zawężenia</p> <p>Inne: nie określono</p>	<p>2005, Bachmeyer 2005, Kaushik 2006, Koukoulaki 2006).</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <p>Poprawa stanu klinicznego lub remisja została wykazana w większości dostępnych badań. Całkowitą odpowiedzią na leczenie uzyskało 83–100% pacjentów.</p> <p>Wykazano redukcję poziomu ANCA u pacjentów stosujących RTX.</p> <p>Opisano pojedyncze przypadki wystąpienia półpaśca oraz grypy.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: RTX wydaje się być skuteczną opcją w indukcji remisji, charakteryzującą się korzystnym profilem bezpieczeństwa. Wnioskowanie jest jednak ograniczone ze względu na niewielkie próby oraz brak grup kontrolnych w dostępnych badaniach.</p>
<p>Ramos-Casals 2008</p> <p>[uwzględniony w analizie wnioskodawcy]</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Roche</p>	<p>Cel: przegląd dowodów naukowych dotyczących stosowania off-label leków biologicznych w ogólnoustrojowych chorobach autoimmunologicznych</p> <p>Synteza wyników: ilościowa, jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: MEDLINE, od stycznia 1990 do grudnia 2007 r.</p>	<p>Populacja: dorośli pacjenci z ogólnoustrojowymi chorobami autoimmunologicznymi, w tym GPA i MPA,</p> <p>Interwencja: infl ksymbab, etanercept, adalimumab, rytuksymab, anakinra</p> <p>Punkty końcowe: odpowiedź na leczenie, bezpieczeństwo</p> <p>Metodyka: badania pierwotne</p> <p>Inne: badania opublikowane w formie publikacji pełnotekstowej</p>	<p>Włączone badania: 62 badania, w tym 6 badań jednoramiennych i 19 serii przypadków dotyczących RTX w GPA (Aries 2006, Er ksson 2006, Keogh 2006, Stasi 2006, Brihaye 2007, Henes 2007, Freidlin 2007, Matsudaira 2007, Minami 2007, Tamura 2007, Bawa 2004, Tektoniudou 2006, Memet 2005, Omdal 2005, Bachmeyer 2005, Ferraro 2005, Kallenbach 2005, Specks 2001, Booth 2004, Cheung 2005, Geetha 2007).</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <p>Odpowiedź na leczenie osiągnęło 84% i 95% pacjentów z badań jednoramiennych i serii przypadków.</p> <p>Zdarzenia niepożądane doświadczyło 27% i 11% pacjentów z badań jednoramiennych i serii przypadków.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: RTX powinien być lekiem pierwszego wyboru u pacjentów po niepowodzeniu terapii standardowej.</p>

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Autorzy AKL wnioskodawcy w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych przeprowadzili wyszukiwanie w bazach: Medline – dostęp przez PubMed, Embase – dostęp przez Ovid, Cochrane Library (baza CENTRAL). Opracowania wtórne wyszukiwali również w Centre for Reviews and Dissemination. W celu uzupełnienia danych z badań odnalezionych w głównych bazach informacji medycznej autorzy przeszukali również strony internetowe European Medicines Agency (EMA) oraz U.S. Food and Drug Administration (FDA). Dodatkowych doniesień naukowych (badań zakończonych i nieopublikowanych, niezakończonych oraz planowanych) autorzy poszukiwali w rejestrze badań klinicznych National Institutes of Health. Badań pierwotnych poszukiwali również w referencjach publikacji po selekcji abstraktów. Wyszukiwania w ww. bazach przeprowadzono w dniach 4–5 oraz 8 grudnia 2014 r. W AKL wnioskodawcy nie podano, że w trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi lub producentem ocenianego leku w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań.

Autorzy w strategii wyszukiwania podstawowych baz danych uwzględnili słowa kluczowe dotyczące populacji, interwencji oraz metodyki, w tym wykorzystali synonimy zawarte w MeSH (Medical Subject Headings) oraz Emtree (Elsevier's Life Science Thesaurus). W bazach Medline i Cochrane Library zastosowali deskryptory nieograniczające zakresu wyszukiwania (odpowiednio All fields i All text), natomiast w bazie Embase zastosowali następujące deskryptory umożliwiające zawężenie obszaru wyszukiwania: ab (abstract), ti (title), ot (original title), kw (key word) oraz tn (trade name).

Słowa kluczowe połączono przy użyciu operatorów logiki Boole'a. Strategia została zaprojektowana w ten sposób, by odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i obserwacyjne. Autorzy AKL poszukiwali badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami lub badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego. Poszukiwano także badań jednoramiennych dla analizowanej interwencji. Wyszukiwano publikacje w językach określonych w polskich wytycznych HTA (polskim, angielskim, niemieckim i francuskim). Skonstruowana strategia wyszukiwania odpowiadała rozpatrywanemu problemowi decyzyjnemu i była wystarczająco czuła.

Selekcji informacji dokonano dwuetapowo – na podstawie abstraktów, a następnie pełnych tekstów publikacji w oparciu o przyjęte kryteria włączenia/wyłączenia. Selekcję badań przeprowadzono przez dwóch analityków pracujących niezależnie. W przypadku niezgodności, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu z udziałem osoby trzeciej. Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji osiągnął 100%.

Proces selekcji informacji przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA, z wyszczególnieniem przyczyny wykluczenia badań na poszczególnych etapach selekcji.

W AKL wnioskodawcy przegląd systematyczny przeprowadzono w trzech etapach:

- I etap – poszukiwanie „opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych” (kryteria włączenia przedstawiono w rozdz. 3.2. niniejszej AWA),
- II etap – poszukiwanie „badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami lub badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z wybranymi komparatorami” oraz „badań jednoramiennych dla analizowanej technologii medycznej” (kryteria włączenia i wykluczenia przedstawia Tabela 11 niniejszej AWA).
- III etap – w związku z tym, że nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących RTX+GSK z CYC i.v.+GSK, a odnaleziono dane dla porównania RTX+GSK z CYC p.o.+GSK zostały uznane przez autorów AKL jako niewystarczające, poszukiwano:
 - „jednoramiennych badań klinicznych, w których oceniano zastosowanie CYC p.o. lub i.v.+GKS u dorosłych chorych z GPA lub MPA i których wyniki można zestawić z wynikami badań jednoramiennych, włączonych w II etapie przeglądu;
 - badań randomizowanych, umożliwiających pośrednie porównanie RTX+GKS względem CYC i.v.+GKS w analizowanej populacji;
 - badań obserwacyjnych z grupą kontrolną dla CYC i.v.+GKS w grupie chorych z GPA lub MPA, umożliwiających zestawienie wyników dla CYC i.v.+GKS z wynikami badań jednoramiennych, włączonych na II etapie przeglądu.”

(Kryteria włączenia zastosowane w III etapie przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdz. 3.3.1.2. niniejszej AWA). W wyniku wyszukiwania własnego Agencji kontrolno-aktualizującego (w dniu 10 czerwca 2015 r.) nie odnaleziono ani wtórnych ani pierwotnych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy opublikowanych przed złożeniem wniosku. Natomiast odnaleziono jeden artykuł Miloslavsky 2015 (publikacja dodatkowa do badania RAVE), opublikowany po dacie złożenia wniosku, z dodatkowymi danymi dla populacji po niepowodzeniu poprzedniej terapii (dane przedstawiono w Tabeli 20 niniejszej AWA).

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (I i II etap) [wg rozdz. 8.4.2. AKL wnioskodawcy].

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy z GPA lub MPA, nieleczeni wcześniej rytuksymabem, u których stwierdzono: chorobę uogólnioną lub ciężką, czyli przebiegającą z zagrożeniem funkcji zajętych narządów (tj. nerek, układu nerwowego, płuc, serca, przewodu pokarmowego) lub z zagrożeniem życia, wysoką aktywność choroby oraz nieskuteczność lub przeciwwskazania do standardowej terapii indukującej remisję (cyklofosfamid wraz z glikokortykosteroidami).	Inne wskazania/choroby niż te określone w kryteriach włączenia, np. inne zapalenie naczyń, tj. zespół Churga i Strauss, czy zapalenie naczyń ograniczone do nerek.	Zgodna z zapisami projektu programu lekowego.
Interwencja	Indukcja remisji RTX w dawce 375 mg/m ² p.c. we wlewie dożylnym w skojarzeniu z glikokortykosteroidami.	Inna interwencja niż ta określona w kryteriach włączenia, np. terapia podtrzymująca remisję.	Zgodna z zapisami programu lekowego i ChPL MabThera
Komparatory	Cyklofosfamid p.o. lub i.v. (nie dotyczy badań jednoramiennych), dowolny w przypadku badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego.	Inny komparator niż ten określony w kryteriach włączenia (nie dotyczy badań jednoramiennych oraz badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego).	Brak uwag.
Punkty końcowe	Nie stosowano ograniczeń do punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa w badaniach z grupą kontrolną. Punkty końcowe dotyczące jakości życia i bezpieczeństwa w badaniach jednoramiennych.	Nie dotyczy badań z grupą kontrolną. W badaniach jednoramiennych inne niż dotyczące jakości życia i bezpieczeństwa.	Brak uwag.
Typ badań	Badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramienne przeprowadzone na ≥10 chorych.	Opracowania wtórne, opisy przypadków, badania jednoramienne przeprowadzone na <10 chorych, badania jednoramienne dla komparatorów.	Brak uwag.
Inne kryteria	Publ kacje pełnotekstowe w języku: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim.	Publikacje w innych językach, niż te określone w kryteriach włączenia	Brak uwag.

Kryteria włączenia zastosowane w trzecim etapie przeglądu systematycznego były następujące:

- **populacja:** dorośli chorzy z GPA lub MPA, nieleczeni wcześniej rytuksymabem, u których stwierdzono:
 - chorobę uogólnioną lub ciężką, czyli przebiegającą z zagrożeniem funkcji zajętych narządów (tj. nerek, układu nerwowego, płuc, serca, przewodu pokarmowego) lub z zagrożeniem życia;
 - wysoką aktywność choroby;
 - nieskuteczność lub przeciwwskazania do standardowej terapii indukującej remisję (cyklofosfamid wraz z glikokortykosteroidami);
- **interwencja:** indukcja remisji cyklofosfamidem podawanym doustnie lub dożylnie w skojarzeniu z glikokortykosteroidami;
- **komparator:**
 - CYC podawany inaczej niż w interwencji w przypadku badań RCT (poszukiwane porównanie CYC p.o. vs CYC i.v.).

- dowolny w przypadku badań obserwacyjnych;
- brak w przypadku badań jednoramiennych;
- **punkty końcowe:**
- wspólne z badaniami odnalezionymi w II etapie przeglądu;
- **metodyka:** badania pierwotne: badania randomizowane (wyłącznie w przypadku porównania CYC p.o. vs CYC i.v.), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ekstrakcja pojedynczego ramienia z badania), badania jednoramiennie przeprowadzone na co najmniej 10 chorych spełniających pozostałe kryteria (ocena skuteczności i bezpieczeństwa), publikacje pełnotekstowe w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W AKL wnioskodawcy poinformowano, że „nie odnaleziono danych, na podstawie których można wnioskować o skuteczności i bezpieczeństwie RTX+GKS w populacji chorych z przeciwwskazaniami do CYC”.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją, porównujące terapię skojarzoną RTX+GSK z CYC+GSK (RAVE) i cztery badania jednoramiennie (Calich 2014, Miloslavsky 2014, Keogh 2006 oraz Stasi 2006).

Okolo 50% pacjentów w badaniu RAVE stanowili nowozdiagnozowani chorzy z GPA i MPA. Pozostali mieli chorobę nawracającą. 24% uczestników badania stanowili pacjenci z MPA, 75% – z GPA, a jeden pacjent miał chorobę nieokreśloną. Część wyników dotyczących skuteczności przeprowadzona była w podgrupach w zależności od statusu choroby (nowozdiagnozowani pacjenci lub pacjenci z nawrotem). Randomizacja w badaniu RAVE przeprowadzona była ze stratyfikacją w zależności od typu ANCA oraz od ośrodka badawczego. Nie można mieć więc pewności, że czynniki ryzyka były równomiernie rozłożone w podgrupach w zależności od statusu choroby. Większość wyników dotyczących bezpieczeństwa przedstawiono w badaniu dla całej populacji. W związku z czym wyniki te przedstawiono w AKL w ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa (w głównej analizie bezpieczeństwa przedstawiono jedynie wyniki dotyczące zgonów dla populacji po nawrotach).

Całą populację w badaniach Calich 2014, Miloslavsky 2014 oraz 80% osób w badaniu Stasi 2006 stanowili pacjenci z GPA. Również prawdopodobnie wszyscy pacjenci w badaniu Keogh 2005 chorowali na GPA, jednakże zapis w publikacji jest niejednoznaczny (diagnoza MPA znajduje się w kryteriach włączenia wraz z GPA, jednak autorzy publikacji opisują wyniki wyłącznie w odniesieniu do GPA; ponadto nie scharakteryzowano pacjentów pod kątem zdiagnozowanej choroby). W badaniach Keogh 2005 i Stasi 2006 wszyscy pacjenci mieli chorobę nieodpowiadającą na leczenie CYC bądź przeciwwskazania do stosowania CYC. Do badania Miloslavsky 2014, będącego przedłużeniem badania RAVE, włączano pacjentów z ciężkim nawrotem choroby po leczeniu CYC (oraz pacjentów po leczeniu RTX, których jednak nie opisano w ani w AW ani w AWA z powodu nie spełnienia kryteriów włączenia). W badaniu Calich 2014 71,2% pacjentów przyjmowało RTX z powodu nawrotu choroby, 24,2% z powodu odpornej postaci choroby, natomiast 4,6% pacjentów było nowozdiagnozowanych (w publikacji nie zamieszczono analizy w podgrupach w zależności od statusu choroby). Ponadto, kryterium włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy było m.in. stosowanie czterech infuzji RTX w dawce 375 mg/m² p.c., a w badaniu Calich 2014 8% chorych otrzymało RTX w dawce nieodpowiadającej wnioskowanej technologii medycznej (dwie infuzje RTX po 1000 mg). W badaniu nie podano wyników w podgrupach w zależności od przyjętej dawki.

W AKL wnioskodawcy nie przedstawiono wyników dotyczących skuteczności praktycznej. Poszukiwano badań obserwacyjnych z grupą kontrolną, jednakże nie odnaleziono badań, które spełniałyby kryteria włączenia.

Charakterystykę badań włączonych do AKL przedstawiono poniżej (Tabela 12).

Tabela 12. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy [tab. 27 i 28 AKL wnioskodawcy oraz bad. RAVE, Calich 2014, Miloslavsky 2014, Stasi 2006, Keogh 2005].

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Badania RCT				
<p>RAVE (Stone 2010, Miloslavsky 2013, Specks 2013, Geetha 2014)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Institutes of Allergy and Infectious Diseases, Genentech oraz Biogen</p>	<p>Międzynarodowe, wieloośrodkowe (9), randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne w schemacie grup równoległych.</p> <p>Liczba ramion: 2</p> <p>Randomizacja: tak, w warstwach (w zależności od typu ANCA oraz ośrodka badawczego)</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne</p> <p>Okres obserwacji: 18 mies.</p> <p>Hipoteza: non-inferiority oraz superiority</p> <p>Analiza danych: ITT</p> <p>Skala Jadad: 5/5</p>	<p><u>Faza indukcji remisji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RTX i.v. (375 mg/m² p.c. QW przez 4 tyg.) + placebo p.o. QD przez ≥3 mies. • CYC p.o. (2 mg/kg m.c./dobę) przez ≥3 mies. + placebo i.v. QW przez 4 tyg. <p><u>Faza podtrzymania remisji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupa wcześniej otrzymująca RTX: placebo • Grupa wcześniej otrzymująca CYC: AZA (2 mg/kg m.c./dobę) <p><u>Leczenie skojarzone:</u> wszyscy pacjenci otrzymali 1–3 pulsy metyloprednizolonu (każdy po 1000 mg), a następnie prednizon w dawce 1 mg/kg m.c./dobę (maksymalnie 80 mg/dobę). Dawkę zmniejszono stopniowo zgodnie ze schematem określonym w protokole badania w ten sposób, by pacjenci, którzy osiągnęli remisję, mogli po 5,5 mies. zakończyć przyjmowanie GSK.</p> <p>Dodatkowo, wszyscy pacjenci otrzymywali profilaktykę przeciwko <i>Pneumocystis</i> i osteoporozie.</p> <p>Użycie leczenia immunosupresyjnego nieuwzględnionego w protokole nie było dozwolone.</p> <p>W AKL wnioskodawcy zawarto dodatkową informację, że „podawano difenhydraminę 50 mg p.o. i acetaminofen 650 mg p.o. godzinę (+/- 15 minut) przed każdą infuzją dożylną RTX lub placebo”.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnoza GPA lub MPA, • pozytywna reakcja ANCA z PR-3 lub MPO, • choroba nowozdiagnozowana w momencie skriningu lub z ciężką postacią z zaostrzeniami, • BVAS/WG ≥3, • ciężka postać choroby (obecność co najmniej 1 objawu większego w skali BVAS/WG lub postać choroby będąca wskazaniem do zastosowania CYC w celu indukcji remisji). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zespół Churg-Strauss lub choroba anty-GBM, • ograniczona aktywność choroby nie wymagająca stosowania CYC, • poważny krwotok pęcherzykowy wymagający wentylacji mechanicznej, • stężenie kreatyniny >4,0 mg/dl związane z niewydolnością nerek na skutek aktywności choroby w obrębie nerek, • WBC <4 000/mm³ lub poziom płytek krwi >120 000/mm³, • stężenie transaminaz wątrobowych w surowicy >2,5 ULN, • alergia na przeciwciała monoklonalne lub białka mysie, • aktywne infekcje ogólnoustrojowe w momencie skriningu, • głębokie infekcje, takie jak: zapalenie kości i szpiku, infekcyjne zapalenie stawów lub zapalenie płuc z ropniakiem w wywiadzie, • zakażenie HBV, HCV lub HIV w wywiadzie, • ostra lub przewlekła choroba wątroby, na tyle poważna, aby wykluczyć chorego z udziału w badaniu, • nowotwór aktywny lub występujący w ciągu ostatnich 5 lat (chorzy z płaskonabłonkowym lub podstawnkomórkowym rakiem skóry lub z rakiem szyjki macicy <i>in situ</i> mogli być włączeni do badania, jeśli przeszli leczenie chirurgicznie), 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Remisja choroby bez użycia prednizonu po 6 mies.</p> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaostrzenia choroby, • remisja choroby przy dawce prednizonu <10 mg/dobę, • skumulowana przyjęta dawka GSK, • jakość życia (SF-36). <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane, w tym hospitalizacje i zgony.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"> otrzymanie żywej szczepionki w przebiegu 4 tyg. przed randomizacją, doustne lub dożylnie stosowanie CYC w przebiegu 4 mies. przed włączeniem do badania, stosowanie GSK dłużej niż 14 dni przed skринingiem, zdarzenia niepożądane spowodowane stosowaniem terapii standardowej w wywiadzie (tj. hipoplazja szp ku, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego wywołane stosowaniem CYC lub nowotwory), wcześniejsze stosowanie RTX lub alemtuzumabu, wymiana osocza w przebiegu 3 mies. przed skринingiem. <p><u>Liczebność grup:</u> RTX: 99 CYC: 98</p>	
Badania jednoramienne				
<p>Calich 2014</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznych źródeł finansowania</p>	<p>Retrospektywne, obserwacyjne, jednoramienne</p> <p>Okres obserwacji: średnia (SD) 34,2 (26,2) mies.</p> <p>Ocena w skali NOS: 6/9 Ocena w skali NICE: 6/8</p>	<p><u>Faza indukcji remisji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> RTX i.v. (375 mg/m² p.c. QW przez 4 tyg.) (92,4% pacjentów) RTX i.v. (2 infuzje po 1 000 mg co 2 tyg.) (7,6% pacjentów) <p><u>Faza podtrzymania remisji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> RTX i.v. (375 mg/m² p.c. co 6 mies. przez 18 mies.) (92,3% pacjentów) <p>Premedykacja: 100 mg metyloprednizolonu 30 min przed infuzją RTX.</p> <p><u>Leczenie skojarzone:</u> dawkowanie oraz schemat zmniejszania dawki GSK ustalana przez lekarza prowadzącego zależnie od aktywności choroby. (89,4% pacjentów przyjmowało prednizon p.o., 9,1% otrzymywało pulsy metyloprednizolonu i.v. przed rozpoczęciem przyjmowania prednizonu). Dodatkowe leczenie immunosupresyjne było stosowane u 24,2% pacjentów. Stosowano: CYC (6 pacjentów), AZA (4), MTX (3), MMF (3). Ponadto 62,1% pacjentów stosowało trimetoprim z sulfametoksazolem w profilaktyce <i>Pneumocystis jiroveci</i> lub zapobieganiu</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Diagnoza GPA, pacjenci przyjmujący RTX w celu indukcji remisji pomiędzy 1.01.2002 a 31.05.2013 r. w National Referral Center for Vasculitis, Cochin Hospital w Paryżu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Nie określono.</p> <p><u>Liczebność grupy:</u> N = 66</p>	<p><u>Brak podziału na pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Remisja choroby, odpowiedź na leczenie, oporność na leczenie i nawrót, aktywność choroby (BVAS/WG), uszkodzenie organów (VDI), dawka prednizonu, poziom ANCA, poziom komórek CD19. <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ciężkie zdarzenia niepożądane, ciężkie infekcje.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
		<p>nawrotom GPA.</p> <p>8 pacjentów (12,1%) otrzymało ponowny cykl RTX z powodu nawrotu choroby.</p>		
<p>Miloslavsky 2014</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Institutes of Allergy and Infectious Diseases, NIH, the Juvenile Diabetes Research Foundation, Genentech, Biogen, National Center for Research Resources Clinical and Translational Science, Arthritis Foundation</p>	<p>Prospektywne, jednoramiennie badanie będące przedłużeniem randomizowanego badania RAVE</p> <p>Okres obserwacji: średnia 324 dni, zakres 29–377 dni</p> <p>Ocena w skali NOS: nie dotyczy.</p> <p>Ocena w skali NICE: 6/8</p>	<p><u>Faza indukcji remisji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RTX i.v. (375 mg/m² p.c. QW przez 4 tyg.) <p><u>Leczenie skojarzone:</u> pacjenci mogli otrzymać 1–3 pulsy metyloprednizolonu (każdy po 1000 mg). Prednizon był stosowany u wszystkich pacjentów w dawce 1 mg/kg m.c./dobę (maksymalnie 80 mg/dobę). Dawkę zmniejszono stopniowo zgodnie ze schematem określonym w protokole badania w ten sposób, by pacjenci, którzy osiągnęli remisję, mogli po 5,5 mies. zakończyć przyjmowanie GSK.</p> <p>Użycie leczenia immunosupresyjnego, z wyjątkiem prednizonu i metyloprednizolonu, nie było dozwolone.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci uczestniczący w badaniu RAVE, którzy doświadczyli ciężkiego nawrotu między 6. a 18. miesiącem. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z nawrotem przed 6. mies. <p><u>Liczebność grupy:</u> N = 11 (pacjenci otrzymujący CYC w badaniu RAVE)</p> <p>Do badania włączono także 15 pacjentów otrzymujących RTX w badaniu RAVE, jednakże nie opisano ich w niniejszej AWA, ze względu na to, że nie spełniali oni kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> Remisja choroby</p> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie, • nawroty choroby, • aktywność choroby (BVAS/WG), • poziom ANCA, • poziom limfocytów B. <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane.
<p>Keogh 2006</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Genentech, Biogen/IDEC, the Robert N. Brewer Foundation oraz NIH General Clinical Research Center</p>	<p>Prospektywne, obserwacyjne, jednoramiennie badanie otwarte</p> <p>Okres obserwacji: 18 mies.</p> <p>Ocena w skali NOS: 6/9</p> <p>Ocena w skali NICE: 5/8</p>	<p><u>Faza indukcji remisji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RTX i.v. (375 mg/m² p.c. QW przez 4 tyg.) <p><u>Leczenie skojarzone:</u> prednizon w dawce 1 mg/kg m.c./dobę (maksymalnie 80 mg/dobę). Dawkę zmniejszono stopniowo zgodnie ze schematem określonym w protokole badania. Dozwolone 3 pulsy metyloprednizolonu (każdy po 1000 mg) przed rozpoczęciem przyjmowania prednizonu.</p> <p><u>Premedykacja:</u> 650 mg paracetamolu p.o., 50 mg difenhydraminy p.o. oraz w przypadku wystąpienia dreszczy, uczucia ścisnięcia w gardle w trakcie infuzji 50 mg meperydyny i.v.</p> <p>Dodatkowo, wszyscy pacjenci stosowali trimetoprim z sulfametoksazolem w profilaktyce <i>Pneumocystis jiroveci</i> oraz profilaktykę przeciwko osteoporozie.</p> <p>W trakcie trwania badania stosowanie innych immunosupresyjnych środków lub interwencji, w tym wymiany osocza, gamma-globulin, MTX, AZA, MMF, LEF, cyklosporyny-A, anty-TNF,</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnoza GPA lub MPA potwierdzona biopsją i obecnością objawów wg kryteriów ACR i definicji CHC, • ciężka postać choroby, zagrażająca życiu lub organom, BVAS/WG ≥ 3, • pozytywna reakcja ANCA z PR-3 lub MPO, • oporna postać choroby (spełnianie powyższych kryteriów pomimo leczenia maksymalną tolerowaną dawką CYC – 30% pacjentów) lub przeciwwskazania do ponownego stosowania CYC w zaostrzeniach choroby – 70% pacjentów), • wiek ≥ 18 lat, • świadoma zgoda na udział w badaniu, • WBC $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$, • skuteczna metoda antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym podczas trwania badania. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktywna infekcja, • zakażenie HIV w wywiadzie, • nadwrażliwość typu I lub reakcja 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie, • ukończenie leczenia prednizonem bez nawrotu lub zaostrzenia choroby, • poziom ANCA. <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jakość życia, • poziom CRP, • WBC, • poziom immunoglobulin. <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
		<p>Pacjenci otrzymywali kolejny cykl leczenia w przypadku nawrotu choroby, remisji z obecnością przeciwciał ANCA lub wystąpienia znacznego wzrostu poziomu ANCA. 50% pacjentów otrzymało ponowny cykl RTX.</p>	<p>anafilaktyczna na białka mysie,</p> <ul style="list-style-type: none"> niekontrolowane arytmie, choroba serca (III–IV NYHA). <p><u>Liczebność grupy:</u> N = 10</p>	
<p>Stasi 2006</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie określono</p>	<p>Prospektywne, obserwacyjne, jednoramienne</p> <p>Okres obserwacji: mediana 33,5 mies., zakres 26–45 mies.</p> <p>Ocena w skali NOS: 6/9</p> <p>Ocena w skali NICE: 4/8</p>	<p><u>Faza indukcji remisji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> RTX i.v. (375 mg/m² p.c. QW przez 4 tyg.) <p><u>Premedykacja:</u> 500 mg paracetamolu p.o., 50 mg difenhydraminy p.o. U pacjentów, którzy w trakcie pierwszej infuzji doświadczyli nudności lub wymiotów stosowano dodatkową premedykację w postaci antagonisty receptorów serotoninowych.</p> <p><u>Leczenie skojarzone:</u> prednizon w dawce ≤2 mg/kg m.c./dobę. Dawkę zmniejszano stopniowo wraz ze zmniejszaniem aktywności choroby.</p> <p>Nie podano informacji na temat (nie)dozwolonego leczenia dodatkowego.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zapalenie naczyń związane z ANCA, Oporność na terapię standardową (choroba aktywna pomimo przyjmowania najwyższej tolerowanej dawki CYC skojarzonej z GSK) lub ≥2 nawrót choroby. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Nie określono.</p> <p><u>Liczebność grupy:</u> N = 10</p>	<p><u>Brak podziału na pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Remisja choroby, czas trwania remisji, nawrót choroby, aktywność choroby (BVAS/WG), ocena parametrów immunologicznych. <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zdarzenia niepożądane.

Tabela 13. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy [opracowanie własne na podstawie Genentech 2015, Madej 2008, Tylka 2009].

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
BVAS/WG (Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis)	Skala oceny aktywności ziarniniakowości z zapaleniem naczyń. Objawy choroby, podzielone są na „większe” (z wagą 3) i „mniejsze” (z wagą 1), pogrupowane są w 9 kategoriach. Suma poszczególnych objawów stanowi wynik końcowy. Skala pozwala na określenie statusu choroby: <ul style="list-style-type: none"> • Ciężkie zaostrzenie (pojawienie się nowego lub pogorszenie co najmniej 1 „objawu większego”). • Ograniczone zaostrzenie (pojawienie się nowego lub pogorszenie co najmniej 1 „objawu mniejszego”). • Choroba stabilna (choroba aktywna, bez pojawienia się nowych lub pogorszenia istniejących już objawów). • remisja (brak aktywnej choroby, brak objawów utrzymujących się i nowych, brak pogorszenia objawów). Wynik 0 oznacza całkowitą remisję, a wyższy wynik oznacza większą aktywność choroby.	Skala zalecana przez wytyczne BSR/BHPR 2014 i NHS NUH 2013. Zweryfikowana tylko we wskazaniu GPA.
SF-36 (Short Form Health Survey)	Skala jakości oceny życia. Ocena ośmiu wskaźników jakości życia: <ul style="list-style-type: none"> • funkcjonowanie fizyczne, • ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, • dolegliwości bólowe, • ogólne poczucie zdrowia • vitalność, • funkcjonowanie społeczne, • ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, • poczucie zdrowia psychicznego. Możliwy do uzyskania wynik zawiera się w przedziale 0–100 punktów. Wyższy wynik oznacza gorszą jakość życia.	Skala zalecana przez wytyczne BSR/BHPR 2014.

Tabela 14. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy [opracowanie własne na podstawie bad. RAVE, Calich 2014, Miloslavsky 2014, Stasi 2006, Keogh 2005].

Punkt końcowy	Badanie				
	RAVE	Miloslavsky 2014	Calich 2014	Keogh 2006	Stasi 2006
Całkowita remisja	BVAS/WG = 0 oraz zakończenie terapii prednizonem	BVAS/WG = 0 oraz zakończenie terapii prednizonem	BVAS/WG = 0 oraz przyjmowanie prednizonu w dawce <10 mg/dzień	-	BVAS/WG = 0
Odpowiedź kliniczna	-	-	-	Możliwość zakończenia terapii GSK, bez nawrotu, pogorszenia aktywności choroby lub zwiększenia poziomu ANCA	-

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ocenie jakości RCT, włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, zastosowano skalę Jadad oraz omówiono inne elementy metodyki badań, nieuwjęte w ww. skali. Badania obserwacyjne oceniono w skalach NOS oraz NICE.

Do AKL włączono jedno RCT (RAVE) wysokiej jakości (5/5 pkt). Badanie było randomizowane (metoda blokowa w stosunku 1:1). Randomizacja przeprowadzona była ze stratyfikacją ze względu na ośrodek badawczy i typ ANCA (w AKL wnioskodawcy błędnie przetłumaczono „clinical site” jako umiejscowienie choroby). Badanie zostało opisane jako podwójnie zaślepienie. Pacjenci przypisani do ramienia RTX otrzymywali dodatkowo doustne placebo, natomiast pacjenci przypisani do ramienia CYC otrzymywali infuzje placebo. Ponadto, w związku z tym, że częstym działaniem CYC jest łysienie, w celu utrzymania zaślepienia pacjenci nosili czapki w trakcie wizyt kontrolnych w trakcie przyjmowania CYC/CYC-placebo oraz przez 6 miesięcy po zaprzestaniu przyjmowania. Zawarto informacje o pacjentach utraconych z badania. Stopień

utrąty ogółem był podobny między grupami i wyniósł 15% w grupie RTX oraz 17% w grupie CYC. Przyczyny wyłączenia z badania to: wczesne niepowodzenie leczenia (7 pacjentów w grupie RTX i 2 w grupie CYC), zmiana leczenia na stosowane w drugim ramieniu badania (odpowiednio: 6 i 7), zmiana leczenia na inne, niestosowane w badaniu (odpowiednio: 7 i 6), zgon (odpowiednio: 1 i 2) oraz wycofanie zgody na udział w badaniu (odpowiednio: 1 i 4).

W populacji ITT grupy były dobrze zbalansowane pod względem demograficznym i klinicznym pomiędzy ramionami (z wyjątkiem klirensu kreatyniny, gdzie obserwowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami, $p=0,04$). W badaniu nie podano charakterystyki wyjściowej podgrupy po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, nie wiadomo więc, czy równomierny rozkład czynników prognostycznych został zachowany (w stratyfikacji nie uwzględniono nawrotów).

RTX w badaniu RAVE stosowano zgodnie z ChPL i zapisem programu lekowego, w dawce 375 mg/m² p.c. QW przez cztery tygodnie. Wszyscy pacjenci otrzymywali, zgodnie z ChPL i zapisem programu lekowego, leczenie skojarzone: 1–3 pulsy metyloprednizolonu (po 1000 mg) oraz prednizon w dawce 1 mg/kg m.c./dobę (maksymalnie 80 mg/dobę). Użycie leczenia immunosupresyjnego nieuwzględnionego w protokole badania nie było dozwolone. Pacjenci w grupie RTX nie stosowali leczenia podtrzymującego, co jest niezgodne z projektem programu lekowego, w którym leczenie podtrzymujące jest zalecane (AZA, MTX, LEF lub MMF) w trakcie oraz po zakończeniu przyjmowania RTX.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu była remisja choroby zdefiniowana jako wynik w skali BVAS/WG równy 0 oraz ukończenie terapii prednizonem po 6 mies. terapii. Dla pierwszorzędowego punktu końcowego zakładano pierwotną hipotezę nie mniejszej skuteczności (non-inferiority). Aby uznać RTX za terapię o nie mniejszej skuteczności niż CYC, musiały być spełnione dwa warunki:

- obliczony próg non-inferiority dla różnicy pomiędzy grupami wynosił powyżej -20% dla wartości dolnej granicy 95% przedziału ufności,
- jeżeli punkt oszacowany dla remisji choroby był niższy w grupie RTX niż w CYC, co najmniej 40% pacjentów w grupie CYC musiało osiągnąć ten punkt końcowy.

Hipotezą wtórną była wyższość RTX nad CYC. Aby stwierdzić wyższość RTX nad CYC dolna granica różnicy całkowitego odsetka remisji po 6 miesiącach musiała być powyżej 0%, a dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności dla powyższego punktu końcowego musiałaby być wyższa lub równa 50%.

Warunki przyjęcia lub odrzucenia hipotezy pierwotnej określone były dla populacji ITT, a nie dla podgrupy uwzględnionej w AKL wnioskodawcy. Informacje na temat metodyki analizy statystycznej dla podgrup w badaniu RAVE były ograniczone. W AKL wnioskodawcy zastosowano podejście analogiczne do podejścia w raporcie EMA 2013, gdzie punkty końcowe dla podgrup analizowano przyjmując hipotezę superiority. Analizę skuteczności oraz bezpieczeństwa przeprowadzono na populacji ITT.

Do AKL włączono ponadto cztery badania jednoramienne (Calich 2014, Miloslavsky 2014, Keogh 2006 oraz Stasi 2006). Badania zostały ocenione na 6 (Calich 2014, Miloslavsky 2014), 5 (Keogh 2006) oraz 4 punkty (Stasi 2006) na 8 możliwych w skali NICE. W skali NOS jednoramienne badania obserwacyjne (Calich 2014, Keogh 2006 oraz Stasi 2006) ocenione zostały na 6 gwiazdek na 9 możliwych.

W badaniach Miloslavsky 2014, Keogh 2006 i Stasi 2006 RTX stosowano zgodnie z ChPL i zapisem programu lekowego, w dawce 375 mg/m² p.c. QW przez cztery tygodnie. W badaniu Calich 2014 92,4% pacjentów stosowało RTX w powyższym schemacie, natomiast pozostali (7,6%) otrzymywali RTX w schemacie 2 infuzje po 1000 mg (nie przedstawiono wyników w podgrupach w zależności od schematu dawkowania). W badaniach Miloslavsky 2014 i Keogh 2006, podobnie jak w RAVE, użycie dodatkowego leczenia immunosupresyjnego było niedozwolone. W badaniu Stasi 2006 nie określono czy stosowanie dodatkowych leków immunosupresyjnych było dozwolone oraz nie podano, czy pacjenci stosowali inne dodatkowe leczenie. W badaniu Calich 2014 dodatkowe leczenie immunosupresyjne było stosowane u 24,2% pacjentów. Stosowano: CYC (6 pacjentów), AZA (4), MTX (3) oraz MMF (3). Badanie Calich 2014 było też jedynym z włączonych badań, w którym stosowano leczenie podtrzymujące po indukcji z użyciem RTX – 92,3% pacjentów otrzymywało RTX i.v. (375 mg/m² p.c. co 6 mies. przez 18 mies.). Schemat leczenia podtrzymującego różni się od zaproponowanego w zapisie projektu programu lekowego, w którym w ramach leczenia podtrzymującego zalecane jest stosowanie AZA, MTX, LEF lub MMF.

Ograniczenia wg wnioskodawcy

Ograniczenia badania randomizowanego:

- „analizę bezpieczeństwa z badania RCT przedstawiono dla badanej populacji ogółem, w której prawie 50% stanowili nowozdiagnozowani chorzy;”
- „w badaniu RAVE w podgrupie chorych po niepowodzeniu poprzedniej terapii 22% chorych nie przyjmowało CYC przed rozpoczęciem badania;”

- „większość chorych (ok. 75%) stanowiły osoby z GPA, co może ograniczać wnioskowanie na populację chorych z MPA;”
- „po 6 miesiącu trwania badania chorzy mogli rozpocząć przyjmowanie terapii przewidzianej w drugiej grupie (ang. cross-over), jeśli w trakcie indukcji remisji wystąpiło u nich zaostrzenie objawów o ciężkim nasileniu; cross-over przeszło 7% populacji ITT w grupie RTX+GKS oraz 6% populacji ITT w grupie CYC+GKS;”
- „warunki przyjęcia lub odrzucenia opisywanej hipotezy non-inferiority były określane dla populacji ogółem, nie zaś dla podgrupy, którą uwzględniono w niniejszej analizie; autorzy raportu EMA (EMA 2013) analizują częstość wystąpienia całkowitej remisji choroby przyjmując hipotezę superiority dla podgrup, w niniejszej analizie zastosowano podejście analogiczne do podejścia w raporcie EMA 2013, choć autorzy badania RAVE nie przewidzieli i nie opisali takiego postępowania”.

Ograniczenia badań jednoramiennych:

- „dla wszystkich badań jednoramiennych, uwzględnionych w niniejszej analizie wyniki przedstawiono dla fazy indukcji i podtrzymania remisji łącznie, ponieważ w badaniach nie podano oddzielnych wyników dla fazy indukcji remisji;”
- „wszyscy chorzy w badaniach Calich 2014, Miloslavsky 2014 oraz 80,0% w badaniu Stasi 2006 stanowiły osoby z GPA; chorzy z MPA stanowili mniejszość, co może ograniczać wnioskowanie nt. skuteczności i bezpieczeństwa RTX+GKS w odniesieniu do tej populacji;”
- „brak danych nt. odsetka chorych z GPA lub MPA w badaniu Keogh 2006 – dane sugerują, że w badaniu brali udział tylko chorzy z GPA, natomiast kryteria włączenia przewidywały także chorych z MPA;”
- „w badaniu Calich 2014 7,6% chorych otrzymywało RTX w dawce 1 g, część chorych otrzymywało leczenie innymi lekami immunosupresyjnymi;”
- „w badaniach: Calich 2014, Miloslavsky 2014 oraz Stasi 2006 nie podano odsetka chorych z ciężką lub uogólnioną postacią choroby. Na podstawie dostępnych danych analitycy przyjęli założenie, że odsetek ten we wspomnianych publikacjach jest znaczny”.

Analitycy Agencji zgadzają się z powyższymi ograniczeniami. Dodatkowo zidentyfikowano ograniczenia dotyczące randomizacji oraz pierwszorzędowego punktu końcowego. Randomizacja przeprowadzona była ze stratyfikacją ze względu na ośrodek badawczy oraz typ ANCA. Nie wiadomo zatem, czy czynniki ryzyka były równomiernie rozłożone w podgrupach w zależności od statusu choroby. Do oceny remisji u pacjentów z dwoma analizowanymi wskazaniami (GPA i MPA) wykorzystano skalę BVAS/WG, która jest narzędziem zwalidowanym wyłącznie u pacjentów ze wskazaniem GPA. Nie można mieć przez to pewności, że wynik uzyskany w tej skali dokładnie odzwierciedla aktywność choroby u pacjentów z MPA. Skala ta jest również wykorzystywanym narzędziem do oceny aktywności choroby pacjentów z GPA i MPA w projekcie programu lekowego.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Celem analizy klinicznej było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa RTX+GSK z CYC+GSK w indukcji remisji u pacjentów z GPA lub MPA po niepowodzeniu terapii standardowej lub z przeciwwskazaniami do stosowania CYC, jednakże ze względu na charakter dostępnych badań klinicznych, przedstawione wyniki dotyczyły węższej populacji (nie odnaleziono danych dla chorych z przeciwwskazaniami do CYC).

W ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono jakościową analizę wyników, która była wystarczająco czytelna. Wyniki badań (dane dot. liczby pacjentów, odsetka pacjentów z danym punktem końcowym, wartości średnich, odchylenia standardowego) prezentowano za pierwotnymi publikacjami zarówno tabelarycznie, jak i opisowo. Ze względu na to, że włączono tylko jedno badanie dla porównania RTX+GKS z CYC+GSK, nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla wyników dychotomicznych obliczono parametry względne: iloraz szans (OR, ang. odds ratio), iloraz szans liczony metodą Peto (Peto OR, ang. Peto odds ratio) oraz parametr bezwzględny: różnica ryzyka RD (ang. risk difference). Parametry NNT (ang. number needed-to-treat) oraz NNH (ang. number needed-to-harm) liczone były jeżeli parametr RD był istotny statystycznie. Dla wyników ciągłych obliczono różnicę średnich (MD, ang. mean difference). Parametry obliczono wraz z 95% przedziałami ufności. Obliczenia przeprowadzono z wykorzystaniem programów RevMan 5.2 oraz Microsoft Excel 2013.

W analizie bezpieczeństwa AKL przedstawiono także odsetki zdarzeń niepożądanych w odniesieniu do liczby raportowanych zdarzeń ogółem wraz z parametrami. Podejście to, w szczególności obliczanie parametrów NNT/NNH, jest metodologicznie niepoprawne, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia tych wyników w niniejszej AWA [Cochrane Handbook for SR].

Nie stwierdzono błędów w ekstrakcji danych oraz obliczeniach dotyczących skuteczności. Odnaleziono błąd w ekstrakcji w danych dotyczących bezpieczeństwa, jednak nie wpływał on na wnioskowanie (błędnie oszacowana liczba pacjentów ze zdarzeniem, patrz Tabela 23 niniejszej AWA).

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Skuteczność RTX+GSK w porównaniu z terapią konwencjonalną CYC+GSK w leczeniu GPA i MPA oceniano tylko w jednej próbie klinicznej – RAVE. W AKL wnioskodawcy przedstawiono wyłącznie wyniki punktów końcowych, dla których dostępne były wyniki dla podgrupy pacjentów po niepowodzeniu poprzedniej terapii, tj. całkowita remisja choroby, nawrót choroby oraz zaostrzenie objawów. Przedstawiono wyniki w okresie obserwacji 6, 12 i 18 miesięcy – należy podkreślić, że wyniki po 12 i 18 miesiącach dotyczą okresu podtrzymania indukcji.

Dodatkowo w AKL wnioskodawcy i AWA przedstawiono wyniki dotyczące jakości życia z jednoramiennego badania Keogh 2006 (30% pacjentów po niepowodzeniu CYC, 70% z przeciwwskazaniami do kolejnego zastosowania CYC).

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności – częstość występowania całkowitej remisji choroby na podstawie badania RAVE (publikacje Geetha 2014, Specks 2013 oraz Stone 2010) [na podstawie tabeli 10 AKL wnioskodawcy].

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	RTX+GKS		CYC+GKS		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Liczba chorych, którzy uzyskali całkowitą remisję choroby – u chorych po niepowodzeniu poprzedniej terapii									
RAVE (Stone 2010)	6 m-cy	34 (66,7)	51	21 (42,0)	50	2,76 (1,23; 6,20)	0,25 (0,06; 0,43)	4 (3; 17)	TAK
RAVE (Specks 2013)**	12 m-cy	25 (49,0)	51	12 (24,0)	50	3,04 (1,30; 7,12)	0,25 (0,07; 0,43)	4 (3; 15)	TAK
	18 m-cy	19 (37,3)	51	10 (20,0)	50	2,38 (0,97; 5,82)	0,17 (-0,0004; 0,35)	n/d	NIE
Liczba chorych, którzy uzyskali całkowitą remisję choroby – u chorych po niepowodzeniu poprzedniej terapii po dostosowaniu wyniku do typu ANCA oraz ośrodka badawczego									
RAVE (Stone 2010)	6 m-cy	b/d	51	b/d	50	1,40 (1,03; 1,91)	b/d	b/d	TAK p=0,03*
Liczba chorych, którzy uzyskali całkowitą remisję choroby – u chorych po niepowodzeniu poprzedniej terapii, z zajętejmi nerkami									
RAVE (Geetha 2014)	6 m-cy	18*** (72,0)	25	10*** (52,6)	19	2,31 (0,66; 8,11)	0,19 (-0,09; 0,48)	n/d	NIE
	12 m-cy	12*** (48,0)	25	5*** (26,3)	19	2,58 (0,71; 9,37)	0,22 (-0,06; 0,50)	n/d	NIE
	18 m-cy	10*** (40,0)	25	5*** (26,3)	19	1,87 (0,51; 6,83)	0,14 (-0,14; 0,41)	n/d	NIE

*dane podano w publikacji

**w wyniku dla 12 m-cy uwzględniano tylko chorych, u których wystąpiła całkowita remisja choroby po 6 m-cach, a dla 18-cy tylko tych chorych, u których wystąpiła całkowita remisja choroby po 12 m-cach

***dane obliczono na podstawie odsetka i N podanych w publikacji.

W badaniu RAVE **istotnie statystycznie więcej pacjentów po niepowodzeniu poprzedniej terapii przyjmujących RTX+GSK w porównaniu z pacjentami przyjmującymi CYC+GSK było w całkowitej remisji choroby po 6 i 12 miesiącach**. Po 18 miesiącach nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Autorzy badania przeprowadzili ponadto analizę ze skorygowaniem (ang. adjusted analysis) według warstw ryzyka (typ ANCA oraz ośrodek badawczy), w wyniku której potwierdzono istotną statystycznie przewagę RTX+GSK nad CYC+GSK po 6 miesiącach. W podgrupie chorych z zajętejmi nerkami nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami niezależnie od okresu obserwacji.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności – częstość występowania nawrotu choroby o ciężkim nasileniu na podstawie badania RAVE (publikacja Specks 2013) [na podstawie tabeli 11 AKL wnioskodawcy].

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	RTX+GKS			CYC+GKS			OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	Liczba nawrotów w /pacjento-miesiąc	n (%)	N	Liczba nawrotów /pacjento-miesiąc				
Liczba chorych, u których nastąpił nawrót choroby o ciężkim nasileniu – u chorych po niepowodzeniu poprzedniej terapii											

RAVE (Specks 2013)	6 m-cy	1 (2,0)	51	0,004	9 (18,0)	50	0,034	0,09 (0,01; 0,75)	-0,16 (-0,27; -0,05)	7 (4; 20)	TAK
	12 m-cy	7 (13,7)	51	0,014	15 (30,0)	50	0,033	0,37 (0,14; 1,01)	-0,16 (-0,32; -0,005)	7 (4; 200)	TAK
	18 m-cy	13 (25,5)	51	0,018	17 (34,0)	50	0,027	0,66 (0,28; 1,57)	-0,09 (-0,26; 0,09)	n/d	NIE

W badaniu RAVE w podgrupie pacjentów po niepowodzeniu poprzedniej terapii u pacjentów przyjmujących RTX+GSK w porównaniu z pacjentami przyjmującymi CYC+GSK istotnie statystycznie rzadziej obserwowano nawroty choroby o ciężkim nasileniu po 6 i 12 miesiącach (po 12 miesiącach parametr względny OR był nieistotny statystycznie, a parametr bezwzględny RD – istotny statystycznie). Po 18 miesiącach nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności – częstość występowania nawrotu choroby po całkowitej remisji w podziale na czas, jaki upłynął od osiągnięcia całkowitej remisji na podstawie badania RAVE (publikacja Specks 2013) – dane estymowane [na podstawie tabeli 12 AKL wnioskodawcy].

Badanie (publikacja)	Czas, jaki upłynął od osiągnięcia całkowitej remisji choroby [dni]	RTX+GKS		CYC+GKS		IS*
		n (%)	N	n (%)	N	
Szacowana liczba chorych, u których zaobserwowano nawrót choroby po całkowitej remisji						
RAVE (Specks 2013)	100	3 (8,1)	37	5 (16,1)	31	NIE p=0,88
	200	11 (29,7)	37	11 (35,5)	31	
	300	16 (43,2)	37	15 (48,4)	31	
	400	33 (89,2)	37	28 (90,3)	31	
Szacowana liczba chorych, u których zaobserwowano nawrót choroby po całkowitej remisji – podgrupa chorych z GPA oraz dodatnim mianem przeciwciał p3-ANCA						
RAVE (Specks 2013)	100	2 (6,9)	29	5 (21,7)	23	NIE p=0,47
	200	9 (31,0)	29	10 (43,5)	23	
	300	12 (41,4)	29	13 (56,5)	23	
	400	27 (93,1)	29	21 (91,3)	23	

*dane podane w publikacji, nie sprecyzowano jednak, dla którego czasu podano p-wartości

W analizie danych estymowanych dotyczących nawrotów nie wykazano istotnych statystycznie różnic między interwencjami zarówno u wszystkich pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, jak i u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z GPA i dodatnim mianem p3-ANCA.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności – częstość występowania zaostrzenia objawów choroby w podziale na stopień ciężkości na podstawie badania RAVE (publikacja Miloslavsky 2013) [na podstawie tabeli 13 AKL wnioskodawcy].

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	RTX+GKS		CYC+GKS		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N*	n (%)	N*				
Liczba chorych, u których nastąpiło zaostrzenie objawów choroby									
RAVE (Miloslavsky 2013)	6 m-cy	5 (10,9)	46	17 (34,7)	49	0,23 (0,08; 0,69)	-0,24 (-0,40; -0,08)	5 (3; 13)	TAK
Liczba chorych, u których nastąpiło zaostrzenie objawów choroby o ciężkim nasileniu									
RAVE (Miloslavsky 2013)	6 m-cy	0 (0,0)	46	9 (18,4)	49	0,12 (0,03; 0,47)	-0,18 (-0,30; -0,07)	6 (4; 15)	TAK

*chorzy, którzy mieli ustabilizowaną chorobę w pierwszym miesiącu po randomizacji (brak stabilizacji choroby definiowany był jako obecność nowych objawów lub pogorszenie/brak zmian określonych na podstawie kwestionariusza BVAS/WG w ciągu miesiąca od momentu rozpoczęcia badania).

W badaniu RAVE w podgrupie pacjentów po niepowodzeniu poprzedniej terapii przyjmujących RTX+GSK w porównaniu z pacjentami przyjmującymi CYC+GSK istotnie statystycznie rzadziej obserwowano zaostrzenia choroby i zaostrzenia choroby o ciężkim nasileniu po 6 miesiącach.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności – jakość życia oceniana przy pomocy kwestionariusza SF – 36 na podstawie badania Keogh 2006 [na podstawie tabeli 14 AKL wnioskodawcy].

Badanie (publikacja)	Domena kwestionariusza SF – 36	RTX+GKS				MD (SD)	IS**
		Początek badania		Po 12 miesiącach			
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Jakość życia oceniana przy pomocy kwestionariusza SF – 36*							
Keogh 2006	Dolegliwości bólowe	-1,0 (1,3)	10	-0,2 (1,1)	10	0,8 (1,56)	NIE p=0,140

Badanie (publikacja)	Domena kwestionariusza SF – 36	RTX+GKS				MD (SD)	IS**
		Początek badania		Po 12 miesiącach			
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
	Ogólna percepcja zdrowia	-1,7 (0,6)	10	-1,2 (1,0)	10	0,5 (1,14)	NIE p=0,198
	Zdrowie psychiczne	-0,5 (1,6)	10	0,1 (1,5)	10	0,6 (1,10)	NIE p=0,120
	Sprawność fizyczna***	-1,2 (1,3)	10	-1,0 (1,4)	10	0,2 (1,08)	NIE p=0,572
	Ograniczenie aktywności z powodu problemów emocjonalnych	-0,7 (1,3)	10	0,3 (1,0)	10	1,0 (1,41)	NIE p=0,052
	Ograniczenie aktywności z powodu zdrowia fizycznego	-1,7 (0,8)	10	-0,6 (1,2)	10	1,1 (0,97)	TAK p=0,006
	Funkcjonowanie społeczne	-1,1 (1,5)	10	-0,2 (1,3)	10	0,9 (1,03)	TAK p=0,022
	Witalność	-1,3 (1,1)	10	-0,6 (1,1)	10	0,7 (0,78)	TAK p=0,019

*poszczególne domeny kwestionariusza zostały podane jako wskaźniki z – score, obliczone na podstawie norm dla populacji ogólnej USA

**p-wartość została obliczona przez autorów badania przy pomocy sparowanego testu t – Studenta

***wykazano, że zmiana w tej domenie w ciągu 12 miesięcy istotnie korelowała z wynikiem skali BVAS/WG na początku badania (współczynnik korelacji rang Spearmana, $r=0,73$; $p=0,026$)

Po 12 miesiącach **wartości trzech domen kwestionariusza SF-36 (ograniczenie aktywności z powodu zdrowia fizycznego, funkcjonowanie społeczne oraz witalność) uległy statystycznie istotnej poprawie w stosunku do wartości początkowych u pacjentów otrzymujących RTX+GSK.**

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności – częstość występowania nawrotu choroby niemających ciężkiego nasilenia na podstawie badania RAVE (publikacja Miloslavsky 2015).

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	RTX+GKS		CYC+GKS		OR (95% CI)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N					
Liczba chorych, u których nastąpił nawrót choroby niemający ciężkiego nasilenia* – u chorych po niepowodzeniu poprzedniej terapii										
RAVE (Miloslavsky 2015)	18 m-cy	15 (29,4)	51	13 (26,0)	50	1,19 (0,50; 2,84)	1,13 (0,60; 2,13)	0,03 (-0,14; 0,21)	NS	NIE

*nonsevere.

W badaniu RAVE (publikacja Miloslavsky 2015, odnaleziona w wyniku wyszukiwania kontrolno-aktualizującego Agencji) po 18 miesiącach nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości nawrotów niemających ciężkiego nasilenia.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W badaniu RAVE wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono jedynie dla populacji ITT. Wyjątek stanowiła częstość zgonów, którą przedstawiono dla podgrupy pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. W związku z tym w głównej AKL wnioskodawcy „przedstawiono jedynie częstość występowania zgonów, a pozostałe zdarzenia niepożądane przedstawiono w ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa”.

W AKL wnioskodawcy i niniejszej AWA przedstawiono też wyniki dotyczące bezpieczeństwa z jednoramiennych badań Calich 2014, Miloslavsky 2014, Stasi 2006 (populacja po niepowodzeniu CYC) i Keogh 2006 (30% pacjentów po niepowodzeniu CYC, 70% z przeciwwskazaniami do kolejnego zastosowania CYC).

Analiza główna – badanie RCT

Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa – częstość występowania zgonów na podstawie badania RAVE (publikacja Specks 2013) [na podstawie tabeli 15 AKL wnioskodawcy].

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	RTX+GKS		CYC+GKS		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Zgony								
RAVE (Specks 2013)	18 m-cy	2 (3,9)	51	0 (0,0)	50	7,39 (0,46; 119,86)	0,04 (-0,02; 0,10)	NIE

W badaniu RAVE zaobserwowano dwa zgony w podgrupie chorych po niepowodzeniu poprzedniej terapii przyjmujących RTX+GSK oraz brak zgonów w grupie przyjmującej CYC+GSK. Jeden z pacjentów zmarł z

powodu niewydolności wielonarządowej związanej z AAV, a drugi z powodu niewydolności oddechowej związanej z niekontrolowaną chorobą. Opisane przypadki zgonów zostały uznane przez badaczy za niezwiązane z przyjmowanym leczeniem.

Analiza główna – badania jednoramienne

Tabela 22. Wyniki analizy bezpieczeństwa – częstość występowania działań niepożądanych na podstawie badania Stasi 2006 [na podstawie tabeli 16 AKL wnioskodawcy].

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	RTX+GKS	
			n chorych (%)	N
Stasi 2006	Mediana 33,5 miesiąca	Działania niepożądane związane z infuzją	1 (10,0)*	10
		Ostre lub opóźnione** istotne działania niepożądane	0 (0,0)	10

*gorączka, dreszcze i nudności wystąpiły podczas pierwszej infuzji; wszystkie były o łagodnym nasileniu (1. stopień nasilenia) i nie wymagały przerwania podawania leku

**ang. acute or delayed

W badaniu Stasi 2006 działania niepożądane związane z infuzją RTX wystąpiły u 10% chorych.

Tabela 23. Wyniki analizy bezpieczeństwa – częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych* na podstawie badania Calich 2014 [na podstawie tabeli 17 AKL wnioskodawcy].

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	RTX+GKS			
			n zdarzeń	n chorych (%)	N chorych	
Calich 2014	Ok. 34,2 miesiąca	Ciężkie zakażenia	Ogółem	15	b/d	66
		Zakażenia (oportunistyczne i nieoportunistyczne)	Ogółem	13	11 (16,7)^	66
		Ciężkie zakażenia nieoportunistyczne	Ogółem	11	9 (13,6)	66
			Zapalenie płuc	2	b/d (b/d)	66
			Zakażenie górnych dróg oddechowych*	1	1 (1,5)	66
			Zakażenie układu moczowego*	1	1 (1,5)	66
			Zakażenie jamy brzusznej*	1	1 (1,5)	66
			Zakażenie skóry/słuzówki	2	b/d (b/d)	66
			Inne	4	b/d (b/d)	66
			Ciężkie zakażenia oportunistyczne	Ogółem	2	2 (3,0)
		Infekcja płuc <i>Pneumocystis jiroveci</i>	1	1 (1,5)**	66	
		Ponowna aktywacja Cytomegalovirus	1	1 (1,5)	66	
		Ciężkie przewlekłe zakażenia		2	2 (3,0)	66

*wg klasyfikacji MedDRA zdarzenia te należą do różnych grup zaburzeń, jednakże w celu bardziej przejrzystego przedstawienia wyników przedstawiono je bez podziału na podgrupy

**u chorego odnotowano niską liczbę komórek CD4 (182 komórki/ μ l) i nie stosował profilaktyki

^W AKL wnioskodawcy błędnie podano wartość 9 (13,6%).

W badaniu Calich 2014 zakażenia oportunistyczne ciężkie obserwowano u 3% pacjentów, natomiast zakażenia nieoportunistyczne ciężkie obserwowano u 13,6% pacjentów stosujących RTX. Ponadto raportowano zakażenia ogółem u 16,7% chorych oraz ciężkie przewlekłe zakażenia u 3% chorych przyjmujących RTX.

Tabela 24. Wyniki analizy bezpieczeństwa – częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badań: Calich 2014, Miloslavsky 2014 oraz Keogh 2006 [na podstawie tabeli 18 AKL wnioskodawcy].

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	RTX+GKS		
			n zdarzeń	n chorych (%)	N chorych
Zdarzenia niepożądane					
Miloslavsky 2014	Ok. 10,7 miesiąca	Ogółem	71	9 (81,8)	11
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
Keogh 2006	12 miesięcy	Półpasiec	2	2 (20,0)*	10

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	RTX+GKS		
			n zdarzeń	n chorych (%)	N chorych
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)					
Calich 2014	Ok. 34,2 miesiąca	Nowotwór złośliwy o ciężkim nasileniu	2 [^]	2 (3,0)	66
Zaburzenia krwi i układu chłonnego					
Calich 2014	Ok. 34,2 miesiąca	Opóźniona neutropenia 4. stopnia	1	1 (1,5)	66
Miloslavsky 2014	Ok. 10,7 miesiąca	Neutropenia o ciężkim nasileniu	0	0 (0,0)	11
Zaburzenia układu nerwowego					
Keogh 2006	12 miesięcy	Neuropatia popółpaścowa	2	2 (20,0)*	10
Zaburzenia serca					
Keogh 2006	12 miesięcy	Duszność	1	1 (10,0)**	10
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
Calich 2014	Ok. 34,2 miesiąca	Zatorowość płucna o ciężkim nasileniu	1	1 (1,5)	66
Keogh 2006	12 miesięcy	Grypa	1	1 (10,0)*	10
		Infekcje górnych dróg oddechowych (katar, zapalenie zatok, kaszel z żółtą lub zieloną wydzieliną z nosa, produkcja flegmy z lub bez gorączki)***	13	5 (50,0)	10
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe					
Keogh 2006	12 miesięcy	Dreszcze (ang. rigors and chills)	1	1 (10,0)**	10
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
Calich 2014	Ok. 34,2 miesiąca	Zdarzenia niepożądane związane z infuzją o ciężkim nasileniu	b/d	1 (1,5)	66

*półpasiec i neuropatia popółpaścowa wystąpiły u tych samych chorych, u jednego z nich dodatkowo wystąpiła grypa, która ustąpiła po zastosowaniu oseltamiviru

**dreszcze i duszność wystąpiły u tego samego chorego podczas pierwszej dawki 2. serii infuzji

***zdarzenia ustąpiły po zastosowaniu antybiotyków

[^]1 przypadek raka szyjki macicy (ang. cervical cancer) i 1 przypadek raka pęcherza moczowego; chory na raka pęcherza moczowego był wcześniej narażony na bardzo wysokie dawki cyklofosfamidu (256 g).

W badaniu Miloslavsky 2014 zdarzenia niepożądane obserwowano u 82% pacjentów stosujących RTX. U żadnego z pacjentów w tym badaniu nie wystąpiła neutropenia o ciężkim nasileniu. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych w badaniu Keogh 2006 należały infekcje górnych dróg oddechowych, które wystąpiły u 5 (50%) chorych oraz półpasiec i neuropatia popółpaścowa, które wystąpiły u 2 (20%) chorych. Grypa, dreszcze i duszność wystąpiły u jednego pacjenta (10%) w ww. badaniu. W badaniu Calich 2014 po leczeniu RTX raportowano: nowotwory złośliwe o ciężkim nasileniu (u 3% pacjentów), ciężką neutropenię (1,5%), ciężką zatorowość płucną (1,5%), ciężkie zdarzenia niepożądane związane z infuzją (1,5%).

W ChPL produktu Mabthera zamieszczono działania niepożądane występujące u $\geq 5\%$ pacjentów otrzymujących rytuksymab z GPA i MPA. Należą do nich: małopłytkowość, biegunka, niestrawność, zaparcie, obrzęk obwodowy, zespół uwolnienia cytokin, zakażenie układu moczowego, zapalenie oskrzeli, półpasiec, zapalenie nosa i gardła, obniżone stężenie, hemoglobiny, hiperkaliemia, przykurcze mięśniowe, bóle stawów, ból pleców, osłabienie mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból kończyn, zawroty głowy, drżenia, bezsenność, kaszel, duszność, krwawienie z nosa, nieżyt nosa, trądzik, nadciśnienie, zaczerwienienie.

Analiza dodatkowa

Tabela 25. Wyniki analizy bezpieczeństwa – Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie badania RAVE (publikacje Stone 2010, Specks 2013, EMA 2013 oraz FDA 2013) [na podstawie tabeli 19 AKL wnioskodawcy].

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	Zdarzenie niepożądane	RTX+GKS		CYC+GKS		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
			n chorych	N	n chorych	N				
Zdarzenia niepożądane										
RAVE (Specks 2013)	18 m-cy [#]	Ogółem	98 (99,0)	99	98 (100,0)	98	0,33 (0,01; 8,28)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
	Ok. 3 lat (RTX+GKS), ok. 2,8 lat (CYC+GKS)		99 (100,0)	99	98 (100,0)	98	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
RAVE (Stone 2010)	6 m-cy	Niezwiązane z chorobą	29 (29,3)	99	29 (29,6)	98	0,99 (0,53; 1,82)	-0,003 (-0,13; 0,12)	n/d	NIE
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
RAVE (Specks 2013)	18 m-cy [#]	Ogółem	42 (42,4)	99	37 (37,8)	98	1,21 (0,69; 2,15)	0,05 (-0,09; 0,18)	n/d	NIE
	Ok. 3 lat (RTX+GKS), ok. 2,8 lat (CYC+GKS)	Niezwiązane z chorobą	60 (60,6)	99	47 (48,0)	98	1,67 (0,95; 2,94)	0,13 (-0,01; 0,26)	n/d	NIE
		W 3. stopniu nasilenia	45 (45,5)	99	33 (33,7)	98	1,64 (0,92; 2,92)	0,12 (-0,02; 0,25)	n/d	NIE
RAVE (Stone 2010)	6 m-cy	W 4. stopniu nasilenia	22 (22,2)	99	32 (32,7)	98	0,59 (0,31; 1,11)	-0,10 (-0,23; 0,02)	n/d	NIE
		W 3. stopniu nasilenia	8 (8,1)	99	4 (4,1)	98	2,07 (0,60; 7,10)	0,04 (-0,03; 0,11)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania										
RAVE (Stone 2010)	6 m-cy	Ogółem	22 (22,2)	99	32 (32,7)	98	0,59 (0,31; 1,11)	-0,10 (-0,23; 0,02)	n/d	NIE (p=0,01) [@]
RAVE (Specks 2013)	18 m-cy [#]	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze								
		Zakażenia (≥3. stopień nasilenia)	12 (12,1)	99	11 (11,2)	98	1,09 (0,46; 2,61)	0,01 (-0,08; 0,10)	n/d	NIE
		Zapalenie płuc	3 (3,0)	99	11 (11,2)	98	0,25 (0,07; 0,92)	-0,08 (-0,15; -0,01)	NNT=13 (7; 100)	TAK
RAVE (Stone 2010)	6 m-cy	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)								
		Nowotwór ^{&}	1 (1,0) ^{***}	99	1 (1,0) ^{***}	98	0,99 (0,06; 16,05)	-0,0001 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
			5 (5,1)	99	2 (2,0)	98	2,55 (0,48; 13,49)	0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE
RAVE (Specks 2013)	18 m-cy [#]	Zaburzenia krwi i układu chłonnego								
		Leukopenia (≥2. stopień nasilenia) ^{&&}	5 (5,1)	99	23 (23,5)	98	0,17 (0,06; 0,48)	-0,18 (-0,28; -0,09)	NNT=6 (4; 12)	TAK
RAVE (Stone 2010)	6 m-cy	Zaburzenia nerek i dróg moczowych								
		Zapalenie pęcherza moczowego	1 (1,0)	99	1 (1,0)	98	0,99 (0,06; 16,05)	-0,0001 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		Procedury medyczne i chirurgiczne								
		Hospitalizacja z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z chorobą lub stosowanym lekiem	8 (8,1)	99	2 (2,0)	98	4,22 (0,87; 20,40)	0,06 (-0,0001; 0,12)	n/d	NIE

***gruczolakoraki prostaty

#zdarzenia niepożądane, które wystąpiły po zamianie terapii, odślepieniu związanym z wystąpieniem nawrotów o ciężkim nasileniu, po zmianie interwencji spowodowanej decyzją klinicystów, nie były uwzględniane w analizie, co może tłumaczyć niewielkie rozbieżności w porównaniu do danych z innych publikacji

@p-wartość podana w publikacji wskazuje na statystycznie istotną różnicę między grupami, rozbieżność wynika prawdopodobnie z zastosowania innego testu statystycznego

&&leukopenia w ≥ 2 stopniu nasilenia definiowana była jako liczba białych krwinek mniejsza od $3\ 000/\text{mm}^3$

Zdarzenia niepożądane wystąpiły u wszystkich chorych w badaniu. Nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem po 18 miesiącach i w trakcie trwania badania, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych niezwiązanych z chorobą.

W protokole badania wyszczególniono dziewięć zdarzeń niepożądanych „szczególnego zainteresowania”: zgon (z dowolnej przyczyny), nowotwory, leukopenia i trombocytopenia o stopniu nasilenia ≥ 2 , infekcje o stopniu nasilenia ≥ 3 , infekcje pęcherza moczowego spowodowane leczeniem, żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, udary mózgu, hospitalizacje oraz reakcje związane z infuzją stanowiące przeciwwskazanie do kolejnych infuzji. Według obliczeń wnioskodawcy po 6 miesiącach nie obserwowano różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych „szczególnego zainteresowania”. W publikacji Stone 2010 podano, że różnica między grupami była istotna statystycznie ($p = 0,01$). Nie odnaleziono przyczyny rozbieżności. W przypadku poszczególnych zdarzeń niepożądanych „szczególnego zainteresowania”, wykazano, że zapalenie płuc oraz leukopenia o stopniu nasilenia ≥ 2 po 18 miesiącach istotnie statystycznie częściej występowały u pacjentów przyjmujących CYC+GSK w porównaniu z grupą przyjmującą RTX+GSK. W przypadku pozostałych analizowanych zdarzeń, tj. infekcji o stopniu nasilenia ≥ 3 , nowotworów, infekcji pęcherza moczowego oraz hospitalizacji, nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W AKL wnioskodawcy w celu pełnej oceny bezpieczeństwa rytuksymabu (MabThera) przeszukano strony internetowe EMA, URPL i FDA. Wnioskodawca przyjął następujące kryteria włączenia:

- **populacja:** dorośli chorzy z GPA lub MPA, nieleczeni wcześniej rytuksymabem, u których stwierdzono:
 - chorobę uogólnioną lub ciężką, czyli przebiegającą z zagrożeniem funkcji zajętych narządów (tj. nerek, układu nerwowego, płuc, serca, przewodu pokarmowego) lub z zagrożeniem życia;
 - wysoką aktywność choroby;
 - nieskuteczność lub przeciwwskazania do standardowej terapii indukującej remisję (cyklofosfamid wraz z kortykosteroidami);
- **interwencja:** rytuksymab 375 mg/m² p.c. we wlewie dożylnym w skojarzeniu z glikokortykosteroidami);
- **punkty końcowe:** profil bezpieczeństwa;
- **metodyka:** publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji, publikacje pełnotekstowe w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania odnaleziono 2 komunikaty do osób wykonujących zawody medyczne wydane przez firmę Roche Polska Sp. z o.o.:

- Komunikat do Fachowego Personelu Ochrony Zdrowia dotyczący wykonywania badań przesiewowych w kierunku zakażenia HBV u wszystkich pacjentów, u których planuje się rozpoczęcie terapii lekiem MabThera® (rytuksymab) z dnia 08 listopada 2013 roku;
- Komunikat do Fachowego Personelu Ochrony Zdrowia dotyczący związku pomiędzy stosowaniem produktu leczniczego MabThera® (rytuksymab) a toksyczną nekrolizą naskórka i zespołem Stevensa-Johnsona z dnia 12 kwietnia 2013 roku.

Ponadto przedstawiono specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w zarówno w europejskiej, jak i amerykańskiej charakterystyce produktu leczniczego.

W Agencji w wyniku własnego wyszukiwania odnaleziono dodatkowo trzy komunikaty bezpieczeństwa, które zostały później uzupełnione przez wnioskodawcę. Odnalezione przez analityka Agencji informacje na niniejszych stronach (do dn. 10 czerwca 2015 r.) zostały opisane poniżej.

Na stronie URPL odnaleziono dwa komunikaty (z 2 kwietnia 2007 r. oraz 7 listopada 2008 r) dotyczące przypadków postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) u pacjentów stosujących RTX z powodu tocznia rumieniowatego układowego, zapalenia naczyń oraz innych chorób autoimmunologicznych. Producent leku informuje o przypadku wystąpienia PML, rzadkiej postępującej choroby demielinizacyjnej ośrodkowego układu nerwowego, prowadzącej na ogół do zgonu lub ciężkiej niepełnosprawności, u pacjenta z zapaleniem naczyń. PML wystąpiła w trakcie przyjmowania RTX. Mimo że związek przyczynowy między stosowaniem RTX a PML nie został ustalony, lekarze prowadzący powinni rozważać możliwość wystąpienia PML u wszystkich pacjentów zgłaszających się z niewystępującymi wcześniej nieprawidłowościami neurologicznymi.

Ponadto na stronie FDA odnaleziono komunikat z października 2012 r. dotyczący obserwowanych działań niepożądanych (hipogammaglobulinemii) w badaniach klinicznych obejmujących pacjentów z GPA i MPA.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

AKL wnioskodawcy oparto o przegląd systematyczny. Nie odnaleziono danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa RTX+GKS w porównaniu ze wskazanymi komparatorami w populacji chorych z przeciwwskazaniami do stosowania CYC+GKS. W AKL wnioskodawcy uwzględniono 1 RCT (RAVE) oraz 4 nRCT (Calich 2014, Miloslavsky 2014, Keogh 2006 oraz Stasi 2006). Wszystkie badania przeprowadzono na populacji po niepowodzeniu leczenia CYC, dodatkowo w 1 z nich (Keogh 2006) uwzględniono populację z przeciwwskazaniami do stosowania CYC (70%, n=7).

Na podstawie badania RCT, w populacji po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, RTX+GKS w porównaniu z CYC+GKS istotnie statystycznie zwiększał wystąpienie: całkowitej remisji po 6 i 12 miesiącach, oraz istotnie statystycznie zmniejszał: ciężkie nawroty choroby po 6 i 12 miesiącach, zaostrzenia choroby i ciężkie zaostrzenia choroby po 6 miesiącach. Po 18 miesiącach nie wykazano różnic znamienych statystycznie pomiędzy interwencjami pod względem wystąpienia: całkowitej remisji, ciężkich nawrotów choroby czy nieciężkich nawrotów choroby. W badaniu nRCT (Keogh 2006) wykazano istotną statystycznie poprawę wartości trzech domen kwestionariusza oceny jakości życia SF-36 (ograniczenie aktywności z powodu zdrowia fizycznego, funkcjonowanie społeczne oraz witalność) w stosunku do wartości początkowych u pacjentów otrzymujących RTX+GSK.

W badaniu RAVE pomiędzy RTX+GKS w porównaniu z CYC+GKS nie wykazano różnic istotnych statystycznie pod względem występowania zgonu. Wykazano także, że zapalenie płuc oraz leukopenia o stopniu nasilenia ≥ 2 po 18 miesiącach istotnie statystycznie częściej występowały u pacjentów przyjmujących CYC+GSK w porównaniu z grupą przyjmującą RTX+GSK. W badaniach nRCT po RTX+GKS zdarzenia niepożądane obserwowano u ok 82% pacjentów. Należały do nich: infekcje górnych dróg oddechowych (50%), półpasiec, neuropatia popółpałcowa (20%), zakażenia (17%), zdarzenia niepożądane związane z infuzją, dreszcze, grypa, duszność (10%). Obserwowano także: ciężkie zakażenia oportunistyczne i nieoportunistyczne (odpowiednio: u 3% i ok 14%), ciężkie przewlekłe zakażenia, ciężki nowotwór złośliwy (3%), ciężkie zdarzenia niepożądane związane z infuzją, ciężką zatorowość płucna i ciężką neutropenia (1,5%).

Dodatkowe ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania RTX u pacjentów z zapaleniem naczyń wskazywały na możliwość wystąpienia: wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) oraz hipogammaglobulinemii. U pacjentów z innymi chorobami autoimmunologicznymi stosującymi RTX specjalne ostrzeżenia dotyczyły reaktywacji wirusa HBV, toksycznej nekrolyzy naskórka oraz zespołu Stevensa-Johnsona.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych zamieszczonych w ChPL produktu Mabthera należały: biegunka (18% pacjentów), przykurcze mięśniowe (18%), obrzęk obwodowy (16%), bóle stawów (15%) oraz bezsenność (14%).

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W analizie ekonomicznej (AE) wnioskodawcy wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych oceniających opłacalność wnioskowanej technologii medycznej. Przeszukano bazę: Medline w dniu 05.11.2014 r. Kryteria selekcji obejmowały analizę kosztów efektywności, kosztów użyteczności lub minimalizacji kosztów dotyczących rytuksymabu w porównaniu z cyklofosfamidem u dorosłych chorych z GPA lub MPA. Wyszukiwano publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim, francuskim. Wnioskodawca odnalazł jedną publikację spełniającą kryteria włączenia: Latimer 2014.

W dniach 10.06.2015 r. oraz 16.06.2015 r. w Agencji przeprowadzono wyszukiwanie kontrolno-aktualizujące w bazach Medline, Embase oraz Cochrane Library. W wyniku przeszukiwania nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych spełniających kryteria włączenia podane przez wnioskodawcę.

Tabela 26. Opublikowane analizy ekonomiczne [wg roz. 14 AE wnioskodawcy].

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Latimer 2014 <u>Źródła finansowania:</u> NIHR (autorzy zadeklarowali konflikt interesów)	Wielka Brytania	Rytuksymab, Cyklofosfamid, Glikokortykosteroidy	Analiza użyteczności kosztów. Perspektywa płatnika publicznego. Badania RAVE, RITUXVAS Horyzont czasowy: dożywotni	Na podstawie dowodów przedstawionych przez producenta stwierdzono, że RTX podawany w dawce 4 x 375 mg/m ² ma profil skuteczności podobny do doustnego cyklofosfamidu w zakresie indukcji remisji u dorosłych z AAV i choroby de novo i wydaje się być skuteczniejszy niż doustny cyklofosfamid u pacjentów z nawrotem po stosowaniu cyklofosfamidu. Należy zwrócić uwagę, że dowody są ograniczone do uogólnionej, ciężkiej AAV i potrzebne są dane dotyczące bezpieczeństwa z dłuższego okresu obserwacji. ERG uważa, że rzetelne szacunki kosztowej efektywności RTX nie mogą być przeprowadzone na podstawie oryginalnego modelu ekonomicznego producenta. Na podstawie zmienionego przez ERG modelu RTX wydaje się stanowić kosztowo efektywny dodatek do schematu leczenia przy progu wynoszącym 20 000 GBP, w przypadku gdyby był przyjmowany przez pacjentów, którzy nie mogą otrzymać więcej dawek cyklofosfamidu.

W publikacji Latimer 2014 RTX wydaje się stanowić kosztowo efektywny dodatek do schematu leczenia przy progu wynoszącym 20 000 GBP w populacji obejmującej pacjentów, którzy wyczerpali możliwość przyjmowania cyklofosfamidu.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce rytuksymabu (MabThera) w leczeniu dorosłych chorych z ziarniniakowatością z zapaleniem wielonaczyniowym (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem wielonaczyniowym (MPA), finansowanego w ramach Wykazu leków refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej leki dostępne w ramach programu lekowego Leczenie aktywnej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) i mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) przy wykorzystaniu substancji czynnej rytuksymab (ICD-10 M31.3 ziarniniakowatość Wegenera, M31.8 inne określone martwicze choroby naczyń krwionośnych).

Technika analityczna

W analizie zastosowana została technika analityczna kosztów-użyteczności (CUA, ang. cost-utility analysis) oraz analiza kosztów i konsekwencji (CCA, ang. cost consequences analysis).

Porównywane interwencje

Rytuksymab w skojarzeniu z glikokortykosteroidami porównano z cyklofosfamidem w skojarzeniu z glikokortykosteroidami.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 25-letnim horyzoncie czasowym, który stanowi horyzont dożywności

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszty leków podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia;
- koszty podania leku;
- koszt BSC;
- koszty diagnostyki (w tym kwalifikacji do programu lekowego), monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

Model

Do wykonania modelu wykorzystano programie MS Excel 2013.

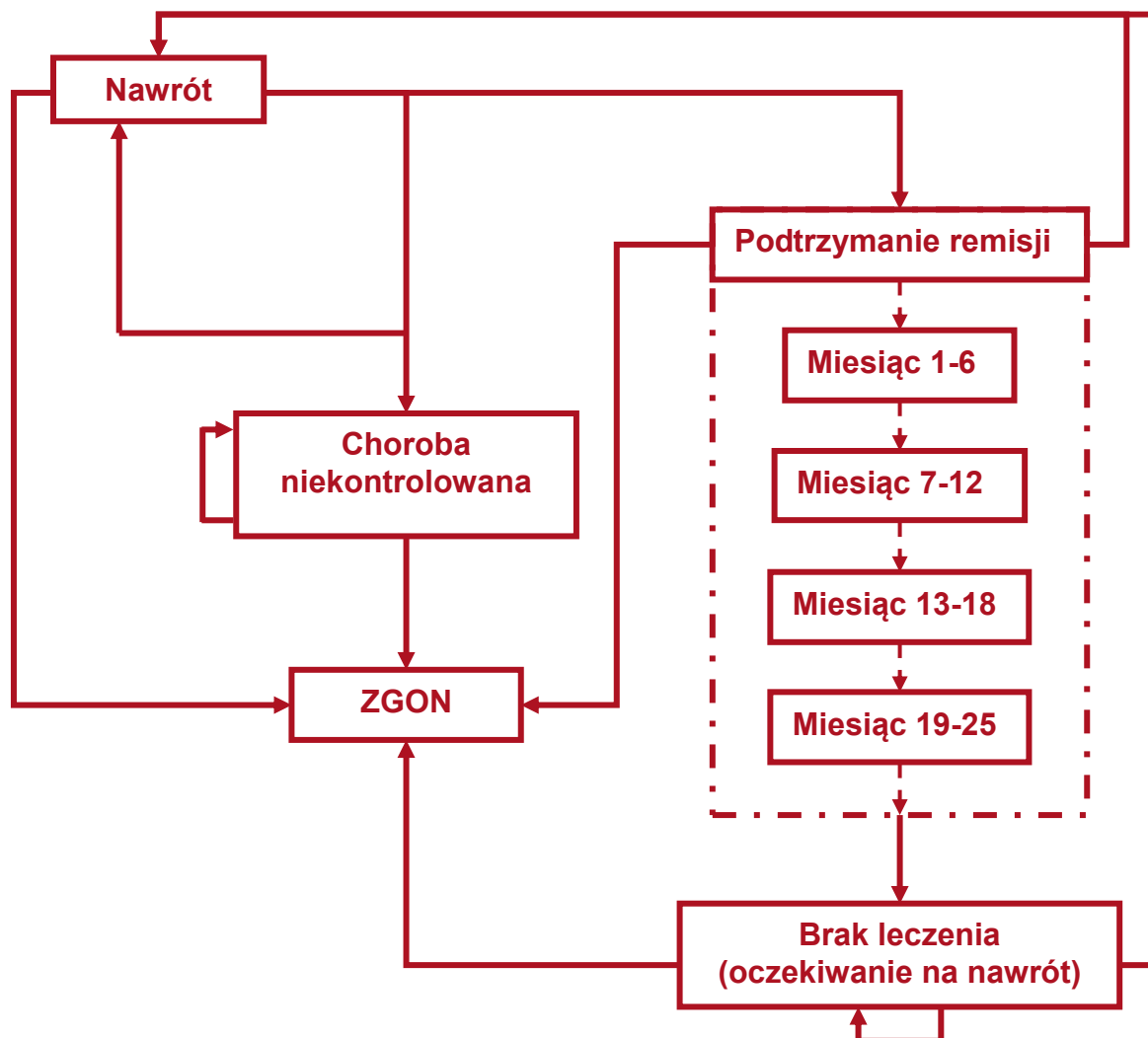
W modelu uwzględniono pięć stanów:

- 1.NAWRÓT,
- 2.Podtrzymanie remisji (REMISJA),
- 3.Brak leczenia – oczekiwanie na nawrót (BL),
- 4.Choroba niekontrolowana (CN),
- 5.ZGON.

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach półrocznych (co odpowiada długości jednego cyklu podawania leków w analizowanych schematach leczenia), w horyzoncie dożywności.

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



„Stanem początkowym, czyli stanem, w którym chory pojawia się w modelu jest stan NAWRÓT. Aktywność choroby mierzona w skali BVAS przyjmuje wartości większe od 3. Stan ten jest stanem powracającym. Oznacza to, że chory, po opuszczeniu tego stanu, może do niego powrócić (z określonym prawdopodobieństwem). W stanie tym chory otrzymuje leczenie indukujące remisję, które może zostać zakończone z powodzeniem (wówczas przechodzi do stanu REMISJA lub z niepowodzeniem (wówczas może pozostać w stanie NAWRÓT lub przejść do stanu CN) lub do śmierci (wówczas przechodzi do stanu ZGON). Zgodnie z projektem Programu lekowego możliwe jest otrzymanie tylko jednego cyklu leczenia z zastosowaniem rytuksymabu. Ze względu na kumulację cyklofosfamidu w organizmie chorego, maksymalna liczba cykli indukcji z zastosowaniem CYC p.o. jest ograniczona do 1-2 (co odpowiada maksymalnej dawce skumulowanej 20-30 gramów). W analizie uwzględniono, że możliwe jest otrzymanie jednego cyklu indukcji z zastosowaniem cyklofosfamidu, ponieważ chorzy kwalifikujący się do Programu lekowego leczenia byli co najmniej raz standardowym schematem indukcji remisji. Chorzy, którzy powracają do stanu NAWRÓT po wyczerpaniu wszystkich możliwości leczenia indukcyjnego otrzymują najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care, BSC).”

„Stan REMISJA jest stanem przejściowym. Stan przejściowy to taki stan, do którego chory może trafić, ale nie musi. Wartość BVAS w tym stanie wynosi 0. W ramach podtrzymania remisji chory stosuje schemat lekowy odpowiadający interwencji, którą zastosowano do indukcji remisji (tj.: w ramieniu RTX stosuje prednizon; w ramieniu CYC stosuje prednizon z azatiopryną). Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi postępowania terapeutycznego stosowanego wobec chorych na GPA lub MPA zaleca się stosowanie leczenia podtrzymującego remisję od 18 do 24 miesięcy. W analizie uwzględniono, że chory przebywa w tym stanie maksymalnie 4 cykle (24 miesiące), po czym, w przypadku braku nawrotów przechodzi do stanu BL. Chory może także opuścić stan REMISJA w przypadku wystąpienia nawrotu lub śmierci.”

„Chory znajdujący się w stanie BL wymaga stosowania leczenia podtrzymującego remisję. Z tego stanu możliwe jest przejście do stanu NAWRÓT lub ZGON.”

„Zgodnie z definicją stosowaną w badaniu RAVE (Miloslavsky 2013), stan CN występuje gdy nastąpi pogorszenie stanu zdrowia chorego w trakcie indukcji remisji tj. wystąpi nowy objaw lub nasilenie lub brak poprawy dotychczasowych objawów po pierwszym miesiącu od rozpoczęcia leczenia. Chorych, u których stwierdzono chorobę niekontrolowaną, uznawano za osoby z niepowodzeniem leczenia i zostawali oni wyłączani z badania. Na tej podstawie przyjęto, że chory w tym stanie otrzymuje BSC oraz doświadcza obniżonej jakości życia. Chory, który trafi do tego stanu przebywa w nim do przejścia do stanu ZGON.”

„Stanem końcowym w modelu jest stan ZGON. Stan końcowy jest stanem pochłaniającym. Oznacza to, że chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego. Do stanu tego mogą przejść chorzy ze wszystkich innych stanów.”

„Prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy opisanymi powyżej stanami zależą od interwencji stosowanych w trakcie indukcji remisji.”

„W ramieniu CYC chorzy z aktywną postacią GPA lub MPA otrzymują pełny cykl standardowego leczenia indukującego remisję w postaci cyklofosfamid p.o. w dawce 2 mg/kg/dobę (max 200 mg/dobę). Przed pierwszym wlewem podawany jest metyloprednizolon i.v.. Następnie leczenie kontynuowane jest azatiopryną i glikokortykosteroidami. Chorzy, którzy nie uzyskali remisji lub mieli nawrót choroby w trakcie podtrzymania remisji lub braku leczenia otrzymują BSC, aż do przejścia do stanu ZGON.”

„W ramieniu RTX chorzy z aktywną postacią GPA lub MPA otrzymują pełny pojedynczy cykl leczenia rytuksymabem w dawce 375 mg/m² p.c. we wlewie dożylnym. Przed pierwszym wlewem podawany jest metyloprednizolon i.v., następnie leczenie kontynuowane jest glikokortykosteroidami. Dawkowanie rytuksymabu określono na podstawie projektu Programu lekowego. Chorzy, którzy nie uzyskali remisji lub mieli nawrót choroby w trakcie podtrzymania remisji lub braku leczenia, kierowani są do leczenia z zastosowaniem schematu opartego na cyklofosfamidzie p.o. i azatioprynie, analogicznie do ramienia CYC, aż do uzyskania remisji lub przejścia do stanu ZGON.”

Tabela 27. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy [na podstawie tab. 21, 2, 4, 7, 10, 12, 13, 14, 15, 20 AE wnioskodawcy].

Parametr	Wartość						Źródło
Horyzont czasowy	25 lat						Założenie wnioskodawcy na podstawie analizy przeżycia
Długość cyklu w modelowaniu	6 miesięcy						Założenie wnioskodawcy na podstawie dawkowania leków
Dawkowanie leków	Substancja	Jednorazowa dawka leku	Jednostka	Częstość dawkowania w cyklu	Droga podania	Źródło	Projekt Programu lekowego, Stone 2010, Lembicz 2014
	Rytuksymab	375	mg/m ² p.c.	4	i.v.	Projekt Programu lekowego	
	Cyklofosfamid	2	mg/kg m.c.	codziennie	p.o.	Projekt Programu lekowego	
	Metyloprednizolon	1000	mg	3	i.v.	Szczeklik 2012	
	Prednizon (w trakcie indukcji remisji)	Tygodnie 1-4: 80 Tygodnie 5-6: 40 Tygodnie 7-8: 30 Tygodnie 9-10: 20 Tygodnie 11-12: 15 Tygodnie 12-14: 10 Tygodnie 15-16: 7,5 Tygodnie 17-18: 5 Tygodnie 18-20: 2,5	mg	codziennie	p.o.	Stone 2010	
	Prednizon (w trakcie podtrzymania remisji)	10	mg	codziennie	p.o.	Lembicz 2014	
	Prednizon (w trakcie BSC)	22,23	mg	codziennie	p.o.	Założenie wnioskodawcy*	
	Azatiopryna	2	mg/kg	codziennie	p.o.	Lembicz 2014	
	*uwzględniono średnią dzienną dawkę prednizonu z leczenia indukcyjnego						
Powierzchnia ciała	1,95 m ²						U.S. EPA Analysis of NHANES 1999–2006 data (children) NHANES 2005–2006 data (adults)
Masa ciała	82,9 kg						Odgen 2004

Odsetek mężczyzn z GPA lub MPA	0,508							Badanie RAVE	
Ceny leków	Substancja	Produkt lekowy	CZN	UCZ	CH	WLF	CD	WDŚ	<i>Dane wnioskodawcy</i>
	Rytuksymab	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	■	■	■	■	■	■	
	Rytuksymab	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	■	■	■	■	■	■	
	Substancja	Produkt lekowy	CZN	UCZ	CH	WLF	CD	WDŚ	<i>Obwieszczenie MZ 24.06.2015</i>
	Cyklofosfamid	Endoxan, drażetki, 50 mg	67,00	72,36	75,98	88,08	88,08	3,20	
	Metylprednizolon	Meprelon, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/infuzji, 1000 mg	48,68	52,57	55,2	65,22	65,22	3,20	
	Metylprednizolon	Solu-Medrol, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	32,45	35,05	36,8	32,61	43,44	6,83	
	Metylprednizolon	Solu-Medrol, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	78,23	84,49	88,71	65,22*	98,73	14,03	
	Prednizon	Encorton, tabl., 1 mg	7,00	7,56	7,94	1,18	8,32	8,32	
	Prednizon	Encorton, tabl., 5 mg	9,00	9,72	10,21	5,92	12,10	9,38	
	Prednizon	Encorton, tabl., 5 mg	20,80	22,46	23,58	29,62	29,62	5,33	
	Prednizon	Encorton, tabl., 10 mg	15,00	16,20	17,01	11,85	20,34	11,69	
	Prednizon	Encorton, tabl., 20 mg	20,00	21,60	22,68	23,70	27,95	8,32	
	Azatiopryna	Azathioprine VIS, tabl., 50 mg	20,80	22,46	23,58	29,62	29,62	3,20	
Azatiopryna	Azathioprine VIS,	14,00	15,12	15,88	17,77	20,21	5,64		

		tabl., 50 mg							
	Azatiopryna	Imuran, tabl. powl., 25 mg	28,80	31,10	32,66	29,62	38,7	12,28	
	Azatiopryna	Imuran, tabl. powl., 50 mg	46,40	50,11	52,62	59,24	61,84	6,16	
Ceny punktów rozliczeniowych dla świadczeń realizowanych na podstawie umów w rodzaju leczenie szpitalne i ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Rodzaj umowy	Nazwa produktu kontraktowanego	Kod produktu kontraktowanego		Cena produktu (PLN)				
	SZP	Choroby wewnętrzne – hospitalizacja	03.4000.030.02		52,00				
	AOS	Świadczenie w zakresie immunologii	02.1080.001.02		10,77				
Koszt podania leków	Stan		RTX		CYC				
	Indukcja remisji		2808,00		21,55				
	Podtrzymanie remisji (miesiące 1-6)		0,00		0,00				
	Podtrzymanie remisji (miesiące 7-12)		0,00		0,00				
	Podtrzymanie remisji (miesiące 13-18)		0,00		0,00				
	Podtrzymanie remisji (miesiące 19-25)		0,00		0,00				
	Brak leczenia (oczekiwanie na nawrót)		0,00		0,00				
BSC		215,80		215,80					
Częstość i koszt monitorowania	Cykl		RTX		CYC				

Informator o umowach

Zarządzenie nr 37/2014/DGL

Zarządzenie nr 82/2013/DGL

		Liczba świadczeń	Koszt (PLN)	Liczba świadczeń	Koszt (PLN)	Projekt Programu lekowego, Matuszkiewicz-Rowińska 2008, Chpl Azathioprine VIS	
	Indukcja remisji (6 miesięcy)	1 x W23 (przy kwalifikacji), 1 x W12 (po 90 dniach od rozpoczęcia leczenia)	269,37	10 x W11	377,12		
	Podtrzymanie remisji (miesiące 1-6)	1 x W23 (po 180 dniach od rozpoczęcia leczenia)	193,95	12 x W11	452,55		
	Podtrzymanie remisji (miesiące 7-12)	-	0	6 x W11	226,27		
	Podtrzymanie remisji (miesiące 13-18)	-	0	2 x W11	75,42		
	Podtrzymanie remisji (miesiące 19-25)	-	0	2 x W11	75,42		
W11-Świadczenie specjalistyczne 1-go typu, W12-Świadczenie specjalistyczne 2-go typu, W23-Świadczenie kompleksowe 3-go typu							
RSS						Dane wnioskodawcy	
Prawdopodobieństwo indukcji remisji	Interwencja			Wartość			
	RTX			66,7%			
	CYC			42,0%			
	BSC*			0,0%			
*założenie wnioskodawcy.							
Prawdopodobieństwo nawrotów	Cykl	Odsetek chorych z ciężkim nawrotem choroby		Warunkowe prawdopodobieństwo nawrotu			
		RTX (51*)	CYC (50*)	RTX	CYC	Ogółem	BSC**
	Miesiące 1-6	2,0%	18,0%	2,0%	18%	9,92%	0,00%
	Miesiące 7-12	13,7%	30,0%	11,94%	14,63%	13,27%	0,00%
Miesiące 13-18 oraz później	25,5%	34,0%	13,67%	5,71%	9,73%	0,00%	
*liczebność próby **założenie wnioskodawcy.							
Odsetek chorych z chorobą niekontrolowaną	Osoby z chorobą stabilną (RTX)	Osoby z chorobą stabilną (CYC)	Osoby z chorobą niestabilną (RTX)	Osoby z chorobą niestabilną (CYC)	Odsetek chorych z chorobą niekontrolowaną (ogółem)		
	46	49	5	1	5,94%		
						Miloslavsky 2013	

SMR	STAN		SMR		Lane 2005	
	REMISJA		2,9			
	NAWRÓT		4,8			
	NAWRÓT (po wyczerpaniu możliwości leczenia indukcyjnego)		6,6			
	CN		6,6			
Jakość życia w stanach uwzględnionych w modelu	STAN	Model liniowy	Model z kwadratami	Model z kwadratami i interakcjami	Tomasson 2012, Carpenter 2009, Faursschou 2010	
	Tomasson 2012, próba obejmująca aktywną chorobę					
	NAWRÓT	0,5325	0,6190	0,7659		
	REMISJA	0,8617	0,9122	1,2227		
	CN	0,2210	0,1359	0,1930		
	Tomasson 2012, tylko remisja					
	REMISJA	0,9872	0,9643	1,3919		
	Carpenter 2009					
	NAWRÓT	0,4881	0,6021	0,6647		
	REMISJA	0,5736	0,7004	0,7987		
	CN	0,4027	0,4884	0,5221		
	Faursschou 2010					
	REMISJA	1,0206	0,9622	1,4110		
Stopa dyskonta wyniku zdrowotnego	0,035				Wytyczne Agencji, Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	
Stopa dyskonta kosztów	0,05				Wytyczne Agencji, Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	

W ramach analizy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów, które według wnioskodawcy w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki.

Tabela 28. Parametry testowane w analizie wrażliwości wnioskodawcy [na podstawie tab. 25 AE wnioskodawcy]

Parametr	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności	
Stopa dyskonta	5% dla kosztów i wyników zdrowotnych		Wytyczne AOTM, Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	
	0% dla kosztów i wyników zdrowotnych			
	0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów			
Odsetek mężczyzn wśród chorych	min	47%	RAVE	
	max	54%		
Wiek początkowy chorego	min	37,3	RAVE	
	max	68,3		
Przeciętna masa ciała	min	76,9	Odgen 2004	
	max	88,8		
Przeciętna powierzchnia ciała	min	1,77	U.S. EPA Analysis of NHANES	
	max	2,1		
Koszt punktu AOS (PLN)	min	9	Informator o umowach	
	max	19		
Liczba dawek metyloprednizolonu przed indukcją	min	1	Szczeklik 2012	
	max	3		
Prednizon indukcja remisji (mg/dobę) (średnia dawka)	min	10	Lembicz 2014	
	max	80	Stone 2010	
SMR nawrót choroby	min	2,9	Lane 2005	
	max	6,6		
SMR choroba niekontrolowana	min	4,8	Lane 2005	
SMR remisja	max	4,8		
Prawdopodobieństwo remisji po 6 mc (RTX)	min	54%	Obliczenia (na podstawie badania RAVE)	
	max	80%		
Prawdopodobieństwo remisji po 6 mc (CYC)	min	28%		
	max	56%		
Odsetek chorych z ciężkim nawrotem choroby po 6 miesiącach od remisji (RTX)	min	0%		
	max	6%		
Odsetek chorych z ciężkim nawrotem choroby po 12 miesiącach od remisji (RTX)	min	4%		
	max	23%		
Odsetek chorych z ciężkim nawrotem choroby po 18 miesiącach od remisji (RTX)	min	14%		
	max	37%		
Odsetek chorych z ciężkim nawrotem choroby po 6 miesiącach od remisji (CYC)	min	7%		
	max	29%		
Odsetek chorych z ciężkim nawrotem choroby po 12 miesiącach od remisji (CYC)	min	17%		
	max	43%		
Odsetek chorych z ciężkim nawrotem choroby po 18 miesiącach od remisji (CYC)	min	21%		
	max	47%		
Odsetek chorych z chorobą niekontrolowaną	min	1%		
	max	11%		
Model użyty do estymacji jakości życia	Nie dotyczy	model z kwadratami		Rowen 2009
Źródło danych do estymacji jakości życia	Nie dotyczy	Carpenter 2009		Carpenter 2009

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono również analizę scenariuszy:

- po niepowodzeniu w I linii leczenia stosowane jest w obu ramionach BSC;
- ramiona różnią się wyłącznie kolejnością podawania rytuksymabu i cyklofosfamidu;

- porównanie ramienia RTX z analizy podstawowej, z ramieniem CYC, w którym dopuszczalne są dwa cykle cyklofosfamid
- po wyczerpaniu możliwości leczenia indukcyjnego śmiertelność i jakość życia w stanie NAWRÓT, ale nie w stanie CN są takie same jak w trakcie indukcji remisji (dane w tab. 27 niniejszej AWA)
- w stanie NAWRÓT i w stanie CN śmiertelność i jakość życia są jednakowe (dane w tab. 27 niniejszej AWA)
- porównanie RTX vs CYC i.v.

Wnioskodawca poinformował o przeprowadzeniu walidacji wewnętrznej oraz zewnętrznej model. Nazwana przez autorów AE wnioskodawcy jako walidacja zewnętrzna, była jednak walidacją konwergencji, w z związku z czym walidacja zewnętrzna nie została przeprowadzona. „Każdą zmienną wprowadzaną do modelu analizowano pod kątem poprawności generowanych wyników. Sprawdzano również, czy wprowadzenie skrajnych wartości dla uwzględnianych w modelu zmiennych nie powodowało błędów. Dodatkowymi elementami walidacji wewnętrznej modelu były również analiza wrażliwości oraz sprawdzenie zgodności z uwagami NICE.”

Ograniczenia według wnioskodawcy

„W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywotni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.”

„Nawroty choroby modelowano w oparciu o punkt końcowy częstość występowania nawrotu choroby o ciężkim nasileniu, co oznacza, że w analizie nie uwzględniano nawrotów o lekkim nasileniu. Jest to podejście uzasadnione, tym że zgodnie z wytycznymi dotyczącymi postępowania terapeutycznego wobec chorych z GPA lub MPA mały nawrót (definiowany jako: pogorszenie w co najmniej jednym nowym punkcie lub pogorszenie w mniej znaczącym punkcie i brak pogorszenia w znaczącym punkcie w skali BVAS) może być leczony zwiększoną dawką prednizonu i optymalizacją stosowanej immunosupresji. W modelu uwzględniono, że chorzy otrzymują prednizon cały czas w trakcie fazy indukcji remisji i fazy podtrzymania remisji, w związku z czym, można założyć, że koszt leczenia nawrotów o lekkim nasileniu mieści się w koszcie glikokortykosteroidów i jego pominięcie nie wiąże się ze znacznym obciążeniem wyników.”

„W związku z nieodnalezieniem wytycznych dotyczących postępowania terapeutycznego u chorych, którzy wyczerpali możliwość leczenia indukcyjnego zarówno RTX i CYC, przyjęto, że otrzymują oni BSC. Podejście takie zalecano w ocenie technologii medycznej rytuksymab wykonanej przez NICE. Wycenę kosztu BSC wykonano na podstawie opinii ekspertów klinicznych NICE. Uwzględniono, że chorzy otrzymują prednizon w dawce indukcyjnej oraz odbywają raz w miesiącu wizyty w poradni medycyny paliatywnej.”

„W badaniu RAVE (Miloslavsky 2013) w sytuacji pogorszenia stanu zdrowia w trakcie indukcji remisji, chorzy wyłączani byli z badania, co w modelu uwzględniono za pomocą stanu CHOROBA NIEKONTROLOWANA. W publikacji Miloslavsky 2013 nie podano szczegółowych informacji dotyczących ich dalszego leczenia. Zgodnie z opinią NICE, w modelu uwzględniono, że chory w stanie CHOROBA NIEKONTROLOWANA otrzymuje BSC. Uwzględniono także obniżenie jakości życia, co jest spowodowane pogorszeniem objawów choroby w stosunku do stanu NAWRÓT (zgodnie z publikacją Tomasson 2012 jakość życia jest silnie powiązana z aktywnością choroby). Ponadto, po wyczerpaniu możliwości leczenia indukcyjnego jakość życia jest wyznaczona przez jakość życia w stanie CN.”

„Prawdopodobieństwa zgonu modelowano w oparciu o dane z tablic trwania życia dostępnych na stronie GUS oraz danych z publikacji Lane 2005. W analizie uwzględniono podwyższone ryzyko zgonu u chorych na GPA i MPA w zależności od stanu, w którym się znajdują. W analizie przyjęto, że średni SMR¹ z publikacji Lane 2005 odpowiadać będzie podwyższonemu ryzyku zgonu w stanie NAWRÓT, natomiast granice 95%-owego przedziały ufności odpowiadać będą stanom REMISJA/BL oraz CN. Ponadto, po wyczerpaniu możliwości leczenia indukcyjnego ryzyko zgonu jest wyznaczone przez ryzyko zgonu w stanie CN.”

„W odnalezionych badaniach do jakości życia wykorzystano skalę SF-36, w związku z czym wystąpiła konieczność mapowania wyników zdrowotnych na skalę EQ-5D za pomocą wzoru z publikacji Rowen 2009. Na podstawie testów wzorów z publikacji Rowen 2009, wybrano ten wzór mapujący, który dawał wyniki mieszczące się w skali od 0 do 1 odpowiadającej zakresowi skali EQ-5D. Drugim ograniczeniem związanym z modelowaniem efektów zdrowotnych, był fakt, że w badaniach nie oceniano jakości życia odpowiadającej dokładnie stanom zdrowia uwzględnionym w modelu. W związku z tym do analizy wykorzystano wartości

¹ ang. *Standardized Mortality Ratio* – standaryzowany współczynnik zgonów, określający stosunek ryzyka zgonu w populacji badanej do populacji generalnej.

przeciętne, powiększone i pomniejszone o jedno odchylenie standardowe w celu odzwierciedlenia efektów zdrowotnych wynikających z odpowiednio: poprawy i pogorszenia stanu zdrowia.”

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy ekonomicznej.

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Brak uwzględnienia populacji pacjentów z przeciwwskazaniami do przyjmowania cyklofosfamidu.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	-
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	Dodatkowy efekt zdrowotny został wykazany w analizie klinicznej,
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Analizę przeprowadzono w 25-letnim horyzoncie czasowym. Zgodnie z AE wnioskodawcy: „oceniono, że wszystkie krzywe przeżycia są wygasające dla długości projekcji bliskiej 50 cyklom. Przyjęto więc czas modelowania równy 50 cyklom, co przekłada się na 25 letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 365,25 dni). W ramieniu RTX oraz CYC odsetek zmarłych po tym okresie wyniósł ok. 96-97%. Przemawia to za wysoką wiarygodnością przyjętego czasu modelowania.”
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	NIE	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	-
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	-

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji),

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW).

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

W Agencji przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, poprzez co najmniej:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,

- b. sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie AE wnioskodawcy,
- c. sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- d. sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

W wyniku przeprowadzonej walidacji odnaleziono błąd w danych dotyczących jakości życia z publikacji Tomasson 2012. W wymiarze poczucia zdrowia psychicznego w próbie WGET średnia w publikacji wynosi 53,5, podczas gdy w analizie oraz modelu wpisane zostało 33,5. Nie miało to jednak znacznego wpływu na wyniki analizy wnioskodawcy (spadek ICUR <4,4 % w wariancie podstawowym).

Wykryto również fakt generowania błędu w modelu przy wysokich wartościach początkowego wieku chorego wynikający z nieuwzględnienia faktu, że dla programu MS Excel bardzo małe liczby są tożsame z zerem i późniejszego dzielenia przez 0.

Model daje możliwość wyboru długości cyklu w modelowaniu, jednakże nie jest przystosowany do zmiany tego parametru. Do zmiany długości cyklu potrzebne są zmiany w skoroszytcie.

W badaniu RAVE ciężkie nawroty były raportowane w 6-, 12- i 18- miesięcznym okresie obserwacji. W analizie ekonomicznej przyjęto, że prawdopodobieństwo nawrotu po 6-miesiącach występuje w 3 cyklu modelu, czyli w rzeczywistości po roku.

Wątpliwość budzi fakt, że w modelu pacjenci, którzy wchodzi do stanu CHOROBA NIEKONTROLOWANA w początkowych cyklach analizy, spędzają w nim 60-81 % swojego życia. Zwrócili na to uwagę również eksperci kliniczni NICE, którzy taki wynik uznali za nierealistyczny.

Prawdopodobieństwa przejścia pacjentów przechodzących do stanu CHOROBA NIEKONTROLOWANA jest taki sam w obu ramionach. Należy jednak zauważyć, że więcej pacjentów było wyłącanych z badania Miloslavsky 2013, na podstawie którego określano przejścia do stanu niekontrolowanej choroby, w ramieniu rytuksymabu.

Jako ograniczenie analizy należy wskazać również wyznaczenie kosztu i skuteczności BSC. Koszty BSC zostały wyznaczone w oparciu o opinie ekspertów klinicznych NICE, a skuteczność została założona na 0 %. Koszty mogą z tego względu nie uwzględniać polskiej praktyki klinicznej.

W ograniczeniach modelu według wnioskodawcy znalazła się informacja o modelowaniu prawdopodobieństwa zgonu w oparciu o dane z tablic trwania życia dostępnych na stronie GUS oraz danych z publikacji Lane 2005. Publikacja ta dotyczyła pacjentów leczonych w The Norfolk and Norwich University Hospital (NNUH). Należy zwrócić również uwagę, że dane pochodzące z tej publikacji mogły ulec dezaktualizacji. Ponadto, przyjęcie średniego SMR ze wspomnianej publikacji jako podwyższone ryzyko zgonu w stanie NAWRÓT, natomiast granice 95%-owego przedziału ufności dla tego parametru w stanach REMISJA/BL oraz CN, wydaje się być daleko idącym uproszczeniem.

W analizie podstawowej w ramieniu interwencji przyjęto, że po podaniu rytuksymabu pacjenci otrzymują cyklofosfamid. Należy zwrócić uwagę, że nie jest jasne czy pacjenci po wcześniejszej terapii cyklofosfamidem będą mogli ponownie otrzymać ten lek, ze względu na to, że według różnych wytycznych podczas całego życia przyjąć można łącznie maksymalnie 10-30 gramów tej substancji.

Dużym uproszczeniem modelu wydaje się być również przyjęcie prawdopodobieństwa nawrotu po 24 miesiącu i później na poziomie tego wskaźnika po 18 miesiącach, gdyż brakuje danych na potwierdzenie takiej wartości.

Masa oraz powierzchnia ciała zostały oszacowane w oparciu o dane amerykańskie, które nie odzwierciedlają polskich warunków, co mogłoby wpływać na wyniki. Parametry te zostały jednak przetestowane w analizie wrażliwości.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 30. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania rytuksymabu z cyklofosfamidem w 25-letnim horyzoncie czasowym [wg modelu wnioskodawcy].

Efekty zdrowotne	Rytuksymab	Cyklofosfamid
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	4,44	3,48

Tabela 31. Zestawienie kosztów dla porównania rytuksymabu z cyklofosfamidem w 25-letnim horyzoncie czasowym (bez RSS/z RSS) [wg modelu wnioskodawcy].

Kategoria kosztów	Rytuksymab	Cyklofosamid
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
Koszty łączne [zł]	46 158,26 / []	7 585,22
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy		
Koszty łączne [zł]	48 933,33 / []	10 704,71

Tabela 32. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy (bez RSS/z RSS) [wg modelu wnioskodawcy].

Parametr	Cyklofosamid
Różnica wyników zdrowotnych	QALYG: 1,33
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	
Różnica kosztów [zł]	38 573,04 / []
ICUR [zł/QALYG]	28 912,34 / []
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	
Różnica kosztów [zł]	38 228,62 / []
ICUR [zł/QALYG]	28 654,18 / []

Przy zastąpieniu cyklofosfamidu przez rytuksymab ICUR z perspektywy NFZ wyniósłby 28 912,34 PLN bez RSS i [] z RSS, a z perspektywy wspólnej 28 654,18 PLN bez RSS i [] z RSS.

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progę opłacalności wynoszącym 119 577 zł), wartość progową cen zbytu netto produktów leczniczych MabThera podano w tabeli poniżej:

Tabela 33. Wartość progowa cen zbytu netto [wg modelu wnioskodawcy].

Prezentacja leku	Wartość progowa CZN za opakowanie technologii wnioskowanej (PLN)	
	perspektywa płatnika publicznego	perspektywa wspólna
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	23 906,60	23 958,55
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	9 562,64	9 583,42

Z uwagi na zaproponowany instrument dzielenia ryzyka powyższe oszacowania dotyczą zarówno wariantu z RSS, jak i bez RSS.

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Zmiana żadnego z parametrów nie wpływała na zmianę jakościowych wniosków z analizy. Największy wpływ na zmianę ilościowych wniosków z analizy miała zmiana źródła danych do estymacji jakości życia (wzrost wartości ICUR o 144,91%) oraz odsetek chorych z ciężkim nawrotem choroby po 12 miesiącach od remisji w ramieniu cyklofosfamidu na poziomie górnej granicy 95-% przedziału ufności (spadek wartości ICUR o około 70 %).

Przyjęcie żadnego ze scenariuszy nie wpływało na zmianę jakościowych wniosków z analizy podstawowej wnioskodawcy. Najwyższy ICUR występował przy scenariuszu, w którym porównano podanie RTX, a później CYC do podania CYC, a potem RTX (odpowiednio z RSS/bez RSS: [] z perspektywy NFZ, [] z perspektywy wspólnej / 102 639,98 z perspektywy NFZ, 101 570,98 z perspektywy wspólnej), a najniższy w scenariuszu, gdzie porównano RTX z CYC i.v. (odpowiednio z RSS/bez RSS: [] z perspektywy NFZ, [] z perspektywy wspólnej / 25 019,34 z perspektywy NFZ, 23 680,65 z perspektywy wspólnej).

Szczególnie należy zwrócić uwagę na scenariusz, w którym w ramieniu RTX w pierwszym cyklu modelu podawany był rytuksymab, a w ramieniu CYC – cyklofosamid, a od drugiego cyklu modelu w obu ramionach podawane było BSC. Jest to spowodowane faktem, że nie jest jasne czy pacjenci po wcześniejszej terapii cyklofosfamidem będą mogli ponownie otrzymać ten lek, ze względu na to, że według różnych wytycznych klinicznych podczas całego życia przyjęć można łącznie maksymalnie 10-30 gramów tej substancji. W tym przypadku ICUR wynosił: [] z perspektywy NFZ i [] z perspektywy wspólnej z RSS oraz 39 912,87 z perspektywy NFZ 39 535,85 z perspektywy wspólnej bez RSS.

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

W Agencji przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości z 1,5-rocznym horyzontem czasowym (na podstawie badania RAVE). W drugim scenariuszu założono równe współczynniki SMR dla wszystkich stanów na poziomie średniej z badania Lane 2005.

Tabela 34. Wartości ICUR przy dodatkowo testowanych parametrach [opracowanie własne].

Testowany parametr	Wariant	Perspektywa	
		płatnika publicznego	wspólna
Horyzont czasowy (1,5 roku)	Wersja z RSS		
	Wersja bez RSS	120 203,84	120 063,32
SMR (równe dla wszystkich stanów w modelu)	Wersja z RSS		
	Wersja bez RSS	33 049,06	32 618,49

Biorąc pod uwagę oba ww. scenariusze zmiana wniosku z analizy wnioskodawcy następuje jedynie w przypadku wariantu bez RSS z obu perspektyw przy 1,5-rocznym horyzoncie czasowym (wnioskowana technologia staje się nieopłacalna).

W związku z niepewnościami dotyczącymi wartości parametrów modelu, analityk Agencji przeprowadził probabilistyczną analizę wrażliwości, w której parametrami losowanymi z rozkładów były: odsetek mężczyzn wśród chorych, wiek początkowy chorego, przeciętna masa ciała, przeciętna powierzchnia ciała, koszt punktu AOS (PLN), liczba dawek metyloprednizonu przed indukcją, prednizon indukcja remisji (mg/dobę) (średnia dawka), prawdopodobieństwo remisji po 6 mc (RTX), prawdopodobieństwo remisji po 6 mc (CYC), odsetek chorych z ciężkim nawrotem choroby po 6 miesiącach od remisji (RTX), odsetek chorych z ciężkim nawrotem choroby po 12 miesiącach od remisji (RTX), odsetek chorych z ciężkim nawrotem choroby po 6 miesiącach od remisji (CYC), odsetek chorych z ciężkim nawrotem choroby po 12 miesiącach od remisji (CYC), odsetek chorych z chorobą niekontrolowaną (RTX), odsetek chorych z chorobą niekontrolowaną (CYC), odsetek chorych z ciężkim nawrotem choroby po 18 miesiącach od remisji (RTX), odsetek chorych z ciężkim nawrotem choroby po 18 miesiącach od remisji (CYC). W analizie założono, że schemat leczenia w modelu będzie w pierwszym cyklu linii w ramieniu RTX rytuksymab, a w ramieniu CYC cyklofosfamid, a od drugiego cyklu w obu ramionach BSC. Probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności rytuksymabu przy podawaniu rytuksymabu i cyklofosfamidu w pierwszym cyklu modelu w odpowiednich ramionach i późniejszym podawaniu BSC, wynosi 99,6 % w wariacie bez RSS oraz 99,7 % w wariacie z RSS z perspektywy NFZ oraz 99,7 % w wariacie bez RSS oraz 99,8 % w wariacie z RSS z perspektywy wspólnej, a przy uwzględnieniu podawania cyklofosfamidu w drugim cyklu modelu – 100 % bez względu na perspektywę i zastosowanie RSS.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej było określenia opłacalności stosowania w Polsce rytuksymabu (MabThera) w leczeniu dorosłych chorych z ziarniniakowatością z zapaleniem wielonaczyniowym (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem wielonaczyniowym (MPA). Analizę przeprowadzono techniką kosztów-użyteczności w 25-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ i pacjenta).

W analizie podstawowej, w której w ramieniu RTX w pierwszym cyklu modelu podawany był rytuksymab, w drugim cyklu – cyklofosfamid, a od trzeciego cyklu – BSC, a w ramieniu CYC w pierwszym cyklu modelu podawany był cyklofosfamid, a od drugiego cyklu modelu – BSC, rytuksymab okazał się technologią opłacalną w porównaniu do cyklofosfamidu (ICUR z perspektywy NFZ: 28 912,34 PLN bez RSS i [redacted] z RSS, a z perspektywy wspólnej 28 654,18 PLN bez RSS i [redacted] z RSS).

Żaden ze scenariuszy analizy wrażliwości nie wpływał na zmianę jakościowych wniosków z analizy podstawowej wnioskodawcy. Wobec braku jasności czy pacjenci po wcześniejszej terapii cyklofosfamidem będą mogli ponownie otrzymać ten lek (według różnych wytycznych podczas całego życia przyjąć można łącznie maksymalnie 10-30 gramów tej substancji), należy zwrócić szczególną uwagę na scenariusz, w którym w ramieniu RTX w pierwszym cyklu modelu podawany był rytuksymab, a w ramieniu CYC – cyklofosfamid, a od drugiego cyklu modelu w obu ramionach podawane było BSC. W tym scenariuszu wnioskowana technologia również była opłacalna (ICUR wyniósł: [redacted] z perspektywy NFZ i [redacted] z perspektywy wspólnej z RSS oraz 39 912,87 z perspektywy NFZ 39 535,85 z perspektywy wspólnej bez RSS).

Probabilistyczna analiza wrażliwości, przeprowadzona przez analityka Agencji, wykazała że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności rytuksymabu wynosi 99,6 % w wariacie bez RSS oraz 99,7 %

w wariancie z RSS z perspektywy NFZ oraz 99,7 % w wariancie bez RSS oraz 99,8 % w wariancie z RSS z perspektywy wspólnej.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia (BIA) wnioskodawcy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego MabThera (rytuksymabu) w leczeniu pacjentów w ramach programu lekowego: Leczenie aktywnej postaci ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) i mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) (ICD-10: M31.3, M31.8).

Populacja i wielkość sprzedaży

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych pochodzących z: publikacji Wiatr 2013 (chorobowość GPA w Niemczech : 42-58/mln), podręcznika Szczeklik 2012 (chorobowość MPA w Europie: 65/mln), GUS 2014 (populacja Polaków >19 r.ż.: 30,6 mln osób), danych od wnioskodawcy (70% chorych z GPA i MPA ma postać ciężką lub uogólnioną) oraz badania ankietowego z 18 ośrodków zajmujących się leczeniem GPA i MPA ().

W analizie uwzględniono, iż liczba chorych będzie stała w horyzoncie analizy. Autorzy BIA wnioskodawcy argumentowali to postępowanie, faktem nie odnalezienia informacji dotyczących wzrostu zachorowalności w kolejnych latach.

W analizie w wariancie prawdopodobnym przyjęto średnią wartość z wartości minimalnej (uwzględnionej w wariancie minimalnym analizy) i maksymalnej (uwzględnionej w wariancie maksymalnym analizy) oszacowania populacji docelowej (patrz tab. 37 niniejszej AWA).

Perspektywa

Analizę BIA wnioskodawcy wykonano z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej obejmującej perspektywę płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

Horyzont czasowy

W BIA wnioskodawcy przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od września 2015 r. do sierpnia 2017 r. (okres od września 2015 do sierpnia 2016 określono jako I rok, a okres od września 2016 do sierpnia 2017 roku jako II rok horyzontu czasowego).

Kluczowe założenia

W analizie BIA wnioskodawcy rozpatrywano dwa scenariusze:

- 1) Scenariusz istniejący, gdy wnioskowana technologia nie znajduje się na liście leków refundowanych, może być jednak finansowana w ramach lecznictwa szpitalnego – JGP (kod grupy D55 Ziarniniaki, choroby płuc alergiczne i z autoimmunizacji) „u nielicznych chorych, ze względu na to, iż wycena grupy nie pozwala na finansowanie leku”.
- 2) Scenariusz nowym, gdy produkt leczniczy MabThera będzie finansowany w ramach wnioskowanego programu lekowego: Leczenie aktywnej postaci ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) i mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) (ICD-10 M31.3, M31.8).

W scenariuszu istniejącym udziały w rynku oszacowano na podstawie: danych wnioskodawcy dla rytuksymabu (n=15), opinii eksperckich dla cyklofosfamid i.v. i p.o. () oraz przyjęto, że „część chorych z populacji docelowej, poza nowozdiagnozowanymi, w czasie braku odpowiedzi na leczenie CYC” stosuje najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

W scenariuszu nowym prognozowane rozpowszechnienie technologii wnioskowanej przyjęto na podstawie opinii ekspertów klinicznych () oraz założono, że udział w rynku pozostałych opcji terapeutycznych zmniejszy się proporcjonalnie do udziału w rynku w scenariuszu istniejącym.

Tabela 35. Podział analizowanego rynku w scenariuszu istniejącym i nowym w 2-letnim horyzoncie analizy (I / II rok finansowania) [wg tab. 11-14 BIA wnioskodawcy].

Technologie medyczne	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	Pacjenci z nieskutecznością CYC – nowozdiagnozowani	Pacjenci z nieskutecznością CYC – z nawrotem	Pacjenci z nieskutecznością CYC – nowozdiagnozowani	Pacjenci z nieskutecznością CYC – z nawrotem
RTX				
CYC p.o.				

CYC i.v.				
BSC				

*JGP: D55.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w AE wnioskodawcy (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: projektu programu lekowego, badania RAVE (publikacja Stone 2010) oraz publikacji Lembicz 2014.

W analizie założono, że skuteczność i bezpieczeństwo CYC i.v. są takie same jak dla CYC p.o. na podstawie ChPL Endoxan (stężenia leku we krwi po podaniu dożylnym i doustnym są biorównoważne) oraz badań klinicznych (porównywalna skuteczność obydwu postaci leku w indukcji remisji choroby w populacji z zapaleniem naczyń związanych z ANCA, z niższą częstością zdarzeń niepożądanych, takich jak: leukopenia czy zakażenia o ciężkim nasileniu).

Dawkowanie leków przyjęto na podstawie: projektu programu lekowego (rytuksymab, cyklofosfamid), Szczeklik 2012 (metyloprednizolon), Stone 2010 i Lembicz 2014 (prednizon, azatiopryna) oraz założenia (prednizon w ramach BSC).

Na podstawie założenia oszacowano koszt BSC (koszt prednizonu w dawce indukcyjnej i wizyty w poradni medycyny paliatywnej).

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie: zarządzeń Prezesa NFZ: 89/2013/DSOZ, 82/2013/DSOZ, 74/2014/DGL oraz obwieszczenie MZ – 01.01.2015.

Wycenę świadczeń rozliczanych przez NFZ na podstawie umów w rodzaju leczenie szpitalne (SZP) i ambulatoryjna opieka specjalistyczna (AOS) dokonano na podstawie Informatora o umowach. Koszt punktu AOS oszacowano jako przeciętną cenę świadczenia w zakresie immunologii (kod produktu kontraktowanego 02.1080.001.02; 10,77 zł), natomiast jako koszt punktu SZP przyjęto cenę świadczenia choroby wewnętrzne – hospitalizacja (kod produktu kontraktowanego 03.4000.030.02; 52 zł).

Koszty

W analizie BIA wnioskodawcy uwzględnione następujące kategorie kosztowe:

- koszt leków (w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia);
- koszt podania leku;
- koszt optymalnego leczenia wspomagającego (BSC);
- koszt diagnostyki (w tym kwalifikacji do programu lekowego), monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszt hospitalizacji (podanie CYC i.v. oraz RTX w ramach JGP D55).

Nie uwzględniono kosztu leczenia działań niepożądanych, gdyż autorzy BIA wnioskodawcy uznali je za koszty nieróżnicujące (na podstawie wyników AKL wnioskodawcy).

Ograniczenia według wnioskodawcy

- 1) Analizę wpływu na budżet oparto na danych dotyczących skuteczności porównania RTX do CYC p.o., natomiast CYC p.o. nie jest rozpatrywany w tej analizie. Autorzy BIA wnioskodawcy założyli, „że skuteczność i bezpieczeństwo CYC i.v. są takie same jak cyklofosfamidu podawanego doustnie. Prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami w modelu ekonomicznym w ramieniu CYC i.v. są takie same jak w przypadku CYC p.o.”.
- 2) „Wielkości kosztów generowanych przez technologie medyczne: RTX oraz CYC przyjęto na podstawie modelu” ekonomicznego wnioskodawcy.
- 3) Ze względu na brak wytycznych dotyczących BSC stosowanego u chorych na GPA i MPA, koszt BSC wyznaczono w oparciu o założenie autorów BIA wnioskodawcy.

Analiza wrażliwości

Przeprowadzono analizę wrażliwości zakładającą zmienność: rozpowszechnienia stosowania technologii wnioskowanej w I i w II roku refundacji (na podstawie opinii eksperckich), odsetka chorych kontynuujących leczenie CYC i.v. pomimo braku odpowiedzi w scenariuszu istniejącym wśród chorych nawrotowych (0% i 100% - założenie), odsetka chorych leczonych CYC wśród chorych z GPA i MPA (na podstawie opinii eksperckich), odsetka chorych z GPA i MPA z postacią ciężką lub uogólnioną (100% - założenie) oraz parametrów testowanych w ramach analizy ekonomicznej (patrz tab 28 niniejszej AWA).

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	W BIA wnioskodawcy nie oszacowano całkowitej populacji pacjentów, zgodnej z kryteriami włączenia do projektu programu lekowego. W analizie, na podstawie kompilacji różnych źródeł danych, obliczono populację pacjentów z MPA lub GPA po niepowodzeniu CYC. Jednak nie obliczono jej poprawie (zastrzeżenia opisano dokładnie pod tabelą). W oszacowaniach nie uwzględniono pacjentów z przeciwwskazaniem do CYC, w tym pacjentów z nadwrażliwością na CYC.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK/?	Horyzont czasowy analizy wynosi 2 lata. Wnioskodawca stwierdził, że stabilizacja rytuksymabu „na rynku nastąpi zapewne” w ww. okresie. Poinformował, że jest to znana substancja czynna stosowana obecnie w innych wskazaniach, jak również w analizowanym wskazaniu w ramach leczenia szpitalnego – JGP. W opinii analityka Agencji nie podano wystarczających argumentów ani źródeł danych na podstawie, których można byłoby wskazać czy w przyjętym horyzoncie czasowym nastąpi lub nie nastąpi stabilizacja w analizowanym rynku.
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Zmiany w rynku leków oparto o opinie ekspertów klinicznych (dla RTX) oraz założenie wnioskodawcy (dla innych leków). Trudno jednak zweryfikować poprawność przyjętych danych i założeń. Należy mieć na uwadze, że udział RTX w rynku był parametrem, który w największym stopniu wpływał na zamianę wyników analizy.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	W AKL i AE wnioskodawcy komparatorem był cyklofosfamid stosowany doustnie. Jednocześnie w analizach wnioskodawcy poinformowano, że nie odnaleziono badań umożliwiających porównanie cyklofosfamidu podawanego dożylnie z rytuksymabem we wnioskowanym wskazaniu. Natomiast w BIA wnioskodawcy uwzględniono cyklofosfamid dożylny, gdyż ankietowani przez wnioskodawcę, eksperci kliniczni wskazali, że wyłącznie taką drogą jest on stosowany w praktyce.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Trudno się odnieść do niniejszego pytania na podstawie danych NFZ.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek stosowany w ramach programu lekowego - bezpłatna odpłatność.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	Nie dotyczy	Lek znajduje się już w grupie limitowej 1035.0, Rituximabum. Niniejszy wniosek dotyczy rozszerzenia wskazań refundacyjnych.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	NIE	-
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	-
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	NIE	

Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Nieprawidłowo oszacowano populację docelową pacjentów (dokładny opis zastrzeżeń przedstawiono pod tabelą).
---	------------	--

W Agencji przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu finansowego wnioskodawcy, poprzez co najmniej:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie BIA wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

Niezrozumiałym jest zaczerpnięcie danych z GUS dotyczących dorosłych Polaków powyżej 19 lat (ok 30,5 mln), pomimo dostępnych danych, które pozwalają na oszacowanie populacji polskiej w wieku 18 lat i więcej (ok 31,47 mln), czyli w wieku zgodnym z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego. Tym samym obliczenia uwzględnione w analizie wnioskodawcy są zaniżone. W niniejszej AWA podano oszacowania po uwzględnieniu polskiej populacji ≥ 18 lat (roz. 5.3 niniejszej AWA).

W analizie wnioskodawcy założono stałą liczbę populacji docelowej w przyjętym horyzoncie czasowym. Takie postępowanie uargumentowano faktem, nie odnalezienia informacji dotyczących wzrostu zachorowalności w kolejnych latach. Należy mieć na uwadze, że w obliczeniach populacji docelowej wykorzystano źródła danych dotyczące chorobowości GPA z Niemiec i MPA z Europy, w których podano także dane dotyczące zapadalności na te jednostki chorobowe. Z drugiej jednak strony dane dotyczące chorobowości GPA i MPA zaczerpnięto z literatury dla innych krajów niż Polska, w związku z czym mogą one nie odpowiadać rzeczywistej liczbie pacjentów w populacji docelowej (por. np. zapadalność GPA w Niemczech: 10/mln/rok wg Wiatr 2013, a w Polsce: 4,9/mln/rok, w tym w populacji dorosłych: 5,8/mln/rok wg Kaniecki 2014).

Ponadto nie można zweryfikować odsetka pacjentów z ciężką lub uogólnioną postacią GPA i MPA, gdyż dane te pochodzą od wnioskodawcy. Nie wiadomo jednak czy jest to jego założenie czy dana poparta dowodem naukowym.

W analizie wnioskodawcy wskazano, że w szacowaniu populacji docelowej wykorzystano dane z badania ankietowego przeprowadzonego wśród 18 ośrodków zajmujących się leczeniem GPA i MPA (odsetek chorych z GPA i MPA stosujący CYC i nieodpowiadający na to leczenie). Nie przedstawiono jednak szczegółowych wyników z tego badania, w związku z czym nie można było przeprowadzić ich weryfikacji. Warto zwrócić uwagę, że niektóre dane liczbowe, np. rozpowszechnienie wnioskowanej technologii w rynku, określono na podstawie opinii 5 ekspertów klinicznych. W analizie wnioskodawcy nie podano jednak czy dane te pozyskano w ramach wyżej wspomnianego badania ankietowego.

W kosztach hospitalizacji, w ramach których można podawać cyklofosfamid i.v. uwzględniono 6,52 hospitalizacji jednodniowych. Podano, że w wyliczeniach oparto się na dawkowaniu cyklofosfamidem zgodnym z projektem programu lekowego (0,75 g/m² pc. co 4 tyg. przez 6 miesięcy). Nie uwzględniono jednak drugiego ze sposobów podawania tego leku (15 mg/kg mc. 3 pulsy co 2 tygodnie, a następnie 3-6 pulsów co 3 tygodnie), co łącznie daje 6-9 hospitalizacji jednodniowych. Podejście zastosowane przez wnioskodawcę jest jednak konserwatywne i nie zawyża kosztów komparatora. Mimo to wydaje się, że takie postępowanie powinno być przetestowane w analizie wrażliwości.

Niezrozumiałym jest uwzględnienie w kosztach terapii podtrzymującej w ramieniu rytuksymabu jedynie prednizonu. Takie postępowanie nie jest zgodne z projektem programu lekowego, który zaleca m.in. po zakończeniu leczenia rytuksymabem stosowanie standardowego leczenia podtrzymującego remisję, w skład którego wchodzi: azatiopryna, metotreksat, leflunomid lub mykofenolan mofetylu w skojarzeniu z małymi dawkami glikokortykosteroidów.

Według projektu programu lekowego do standardowej terapii podtrzymującej remisję wchodzi: azatiopryna, metotreksat, leflunomid lub mykofenolan mofetylu. W BIA wnioskodawcy rozważono jedynie azatioprynę, bez uzasadnienia takiego postępowania. Należy mieć jednak na uwadze, że jest to podejście konserwatywne.

W scenariuszu istniejącym w podziale rynku uwzględniono najlepsze leczenie wspomagające (BSC) u „część chorych z populacji docelowej, poza nowozdiagnozowanymi, w czasie braku odpowiedzi na leczenie CYC”, jednak nie podano uzasadnienia ani źródła danych dla takiego postępowania.

W analizie przyjęto porównywalną efektywności klinicznej CYC i.v. i CYC p.o., m.in. na podstawie badań klinicznych, jednak nie wskazano referencji dla tych badań.

Należy również zwrócić uwagę, że przy oszacowaniu kosztów leków wykorzystano dane dotyczące powierzchni ciała i masę ciała dla populacji amerykańskiej z lat 1960-2002 i 2005-2006, które mogą nie odpowiadać populacji polskich pacjentów z ocenianymi jednostkami chorobowymi.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

W związku z niewłaściwym oszacowaniem populacji pacjentów w analizie wnioskodawcy (uwzględniono liczbę Polaków > 19 lat), poniżej podano zaktualizowane wyliczenia (uwzględniono liczbę Polaków ≥ 18 lat) zgodne z projektem programu lekowego.

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej [wg tab. 4 BIA wnioskodawcy i zaktualizowanego modelu wnioskodawcy].

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	11 011-11 520 ^A
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Rok 1: 380 (354-407) ^B Rok 2: 380 (354-407) ^B
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	4345-4983 ^C
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok 1: 15 Rok 2: 15
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Rok 1: 152 (142-163) ^D Rok 2: 266 (248-285) ^D

^A łącznie dla wszystkich wskazań zarejestrowanych; w BIA wnioskodawcy podano: 10 944-11 443. ^B nie uwzględniono całej wnioskowanej populacji (brak pacjentów z przeciwwskazaniem do standardowej terapii indukującej remisję); w BIA wnioskodawcy podano: 369 (344-395);. ^C łącznie dla wszystkich refundowanych wskazań. ^D nie uwzględniono całej wnioskowanej populacji (brak pacjentów z przeciwwskazaniem do standardowej terapii indukującej remisję); w BIA wnioskodawcy podano: 148 (138-158) w 1. roku i 259 (241-277) w 2. roku.

Przedstawiane poniżej oszacowania kosztów w poszczególnych scenariuszach oparto na wynikach oszacowania liczebności pacjentów.

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący [wg zaktualizowanego modelu wnioskodawcy].

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
Koszt leków	91 503,59	110 362,34
w tym koszt RTX	0,00	0,00
Koszt podania leków i leczenia paliatywnego	70 069,76	80 422,27
Koszt diagnostyki i monitorowania	39 886,50	43 977,10
Koszt hospitalizacji	1 412 145,88	1 412 145,88
ŁĄCZNIE	1 613 605,74	1 646 907,59
Perspektywa wspólna		
Koszt leków	161 692,89	192 696,68
w tym koszt RTX	0,00	0,00
Koszt podania leków i leczenia paliatywnego	70 069,76	80 422,27
Koszt diagnostyki i monitorowania	39 886,50	43 977,10
Koszt hospitalizacji	1 412 145,88	1 412 145,88
ŁĄCZNIE	1 683 795,03	1 729 241,93

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy [wg zaktualizowanego modelu wnioskodawcy].

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
Koszt leków	██████████ / 5 799 549,28 [€]	██████████ / 10 093 737,37 [€]
w tym koszt RTX	██████████	██████████
Koszt podania leków i leczenia paliatywnego	470 995,06	776 757,54
Koszt diagnostyki i monitorowania	84 076,41	121 323,13
Koszt hospitalizacji	1 119 408,37	937 495,60
ŁĄCZNIE	██████████ / 7 474 029,12[€]	██████████ / 11 929 313,64[€]
Perspektywa wspólna		
Koszt leków	██████████ / 5 906 900,64 [€]	██████████ / 10 237 651,56 [€]
w tym koszt RTX	██████████ / 5 708 332,04 [€]	██████████ / 9 989 581,07 [€]

Koszt podania leków i leczenia paliatywnego	470 995,06	776 757,54
Koszt diagnostyki i monitorowania	84 076,41	121 323,13
Koszt hospitalizacji	1 119 408,37	937 495,60
ŁĄCZNIE	[redacted] / 7 581 380,49*	[redacted] / 12 073 227,82*

*podano odpowiednio: z RSS / bez RSS.

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy [wg zaktualizowanego modelu wnioskodawcy].

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
WARIANT PODSTAWOWY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
	Koszt leków	[redacted] / 5 708 045,68*	[redacted] / 9 983 375,03*
	w tym koszt RTX	[redacted]	[redacted]
	Koszt podania leków i leczenia paliatywnego	400 925,30	696 335,27
	Koszt diagnostyki i monitorowania	44 189,91	77 346,03
	Koszt hospitalizacji	-292 737,51	-474 650,28
	ŁĄCZNIE	[redacted] / 5 860 423,38*	[redacted] / 10 282 406,05*
	Perspektywa wspólna		
	Koszt leków	[redacted] / 5 745 207,76*	[redacted] / 10 044 954,88*
	w tym koszt RTX	[redacted]	[redacted]
	Koszt podania leków i leczenia paliatywnego	400 925,30	696 335,27
	Koszt diagnostyki i monitorowania	44 189,91	77 346,03
	Koszt hospitalizacji	-292 737,51	-474 650,28
	ŁĄCZNIE	[redacted] / 5 897 585,46*	[redacted] / 10 343 985,89*

*podano odpowiednio: z RSS / bez RSS.

W analizie podstawowej wprowadzenie do finansowania w ramach programu lekowego wnioskowanej technologii medycznej spowoduje wzrost wydatków:

- z perspektywy NFZ o [redacted] w I roku i [redacted] w II roku w wariacie z RSS oraz o 5,86 mln zł w I roku i 10,28 mln zł w II roku w wariacie bez RSS.
- z perspektywy wspólnej o [redacted] w I roku i [redacted] w II roku w wariacie z RSS oraz o 5,90 mln zł w I roku i 10,34 mln zł w II roku w wariacie bez RSS.

W powyższych wydatkach koszt inkrementalny produktu leczniczego MabThera w analizowanym wskazaniu wyniesie: [redacted] w I roku i [redacted] w II roku w wariacie z RSS oraz [redacted] w II roku w wariacie bez RSS zarówno z perspektywy NFZ, jak i perspektywy wspólnej.

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne [wg zaktualizowanego modelu wnioskodawcy].

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
WARIANT MINIMALNY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
	Koszt leków	[redacted] / 5 310 964,25*	[redacted] / 9 288 879,93*
	w tym koszt RTX	[redacted]	[redacted]
	Koszt podania leków i leczenia paliatywnego	373 034,84	647 894,56
	Koszt diagnostyki i monitorowania	41 115,83	71 965,43
	Koszt hospitalizacji	-272 373,16	-441 631,13
	ŁĄCZNIE	[redacted] / 5 452 741,76*	[redacted] / 9 567 108,24*
	Perspektywa wspólna		
	Koszt leków	[redacted] / 5 345 541,13*	[redacted] / 9 346 175,41*
	w tym koszt RTX	[redacted]	[redacted]
	Koszt podania leków i leczenia paliatywnego	373 034,84	647 894,56
	Koszt diagnostyki i monitorowania	41 115,83	71 965,43
	Koszt hospitalizacji	-272 373,16	-441 631,13
	ŁĄCZNIE	[redacted] / 5 487 318,64*	[redacted] / 9 624 404,27*
WARIANT MAKSYM	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
	Koszt leków	[redacted] / 6 105 127,12*	[redacted] / 10 677 870,69*
	w tym koszt RTX	[redacted]	[redacted]

Koszt podania leków i leczenia paliatywnego	428 815,75	744 775,99
Koszt diagnostyki i monitorowania	47 263,99	82 726,62
Koszt hospitalizacji	-313 101,86	-507 669,43
ŁĄCZNIE	/ 6 268 105,01*	/ 10 997 703,86*
Perspektywa wspólna		
Koszt leków	/ 6 144 874,38*	/ 10 743 734,35
w tym koszt RTX		
Koszt podania leków i leczenia paliatywnego	428 815,75	744 775,99
Koszt diagnostyki i monitorowania	47 263,99	82 726,62
Koszt hospitalizacji	-313 101,86	-507 669,43
ŁĄCZNIE	/ 6 307 852,27*	/ 11 063 567,52*

*podano odpowiednio: z RSS / bez RSS.

W analizie skrajnej wprowadzenie do finansowania w ramach programu lekowego wnioskowanej technologii medycznej spowoduje wzrost wydatków:

- z perspektywy NFZ [redacted] w I roku i [redacted] w II roku w wariancie z RSS oraz od 5,45 mln do 6,27 mln zł w I roku i od 9,57 mln do 11,00 mln zł w II roku w wariancie bez RSS;
- z perspektywy wspólnej [redacted] w I roku i [redacted] w II roku w wariancie z RSS oraz od 5,49 mln do 6,31 mln zł w I roku i od 9,62 mln do 11,06 mln zł w II roku w wariancie bez RSS.

Ponadto przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, że w największym stopniu na wyniki analizy wpływały dwa parametry: udział RTX w scenariuszu nowym w I lub II roku finansowania (maksymalna wartość parametru) oraz odsetek chorych na GPA i MPA z postacią ciężką lub uogólnioną. Natomiast w najmniejszym stopniu na wyniki analizy wpływał: udział RTX w scenariuszu nowym w I lub II roku finansowania (minimalna wartość parametru).

Zakres łącznych wyników inkrementalnych (minimalnych-maksymalnych) z perspektywy NFZ wynosił: [redacted] w wariancie z RSS i od 4,38 mln zł do 14,72 mln zł w wariancie bez RSS w I roku finansowania oraz [redacted] w wariancie z RSS i od 4,38 mln zł do 14,71 mln zł w wariancie bez RSS w II roku finansowania. Łączne wyniki inkrementalne (minimalne-maksymalne) z perspektywy wspólnej mieściły się w zakresie: [redacted] zł w wariancie z RSS i 4,41-14,81 mln zł w wariancie bez RSS w I roku finansowania oraz [redacted] w wariancie z RSS i 4,40-14,80 mln zł w wariancie bez RSS w II roku finansowania.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W Agencji przeprowadzono aktualizację wyników BIA wnioskodawcy w związku z nieprawidłowym oszacowaniem populacji docelowej (patrz roz. 5.3. niniejszej AWA).

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem BIA wnioskodawcy było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego MabThera (rytuksymabu) w leczeniu pacjentów w ramach programu lekowego: Leczenie aktywnej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) i mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) (ICD-10 M31.3, M31.8).

Analizę wykonano w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej. Rozpatrywano w niej dwa scenariusze: istniejący (wnioskowana technologia nie znajduje się na liście leków refundowanych, może być jednak finansowana u niektórych pacjentów w ramach lecznictwa szpitalnego – JGP) oraz nowy (produkt leczniczy MabThera będzie finansowany w ramach wnioskowanego programu lekowego i będzie przejmował rynek opcji terapeutycznych). Uwzględniono w niej koszty: leków, ich podania, BSC, diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia oraz hospitalizacji.

Wnioskodawca niewłaściwie oszacował populację docelową pacjentów (uwzględniono liczbę Polaków > 19 lat), w związku z czym poniżej podano zaktualizowane wyliczenia (uwzględniono liczbę Polaków ≥ 18 lat) zgodne z projektem programu lekowego.

Wyniki analizy podstawowej wskazały, że wprowadzenie do finansowania w ramach programu lekowego wnioskowanej technologii medycznej spowoduje wzrost wydatków: z perspektywy NFZ o [redacted] w I roku i [redacted] w II roku w wariancie z RSS (odpowiednio o 5,86 mln zł i 10,28 mln zł w wariancie bez RSS) oraz z perspektywy wspólnej o [redacted] w I roku i [redacted] w II roku w wariancie z RSS (odpowiednio o 5,90 mln zł w I roku i 10,34 mln zł w II roku w wariancie bez RSS).

Wyniki analizy skrajnej wykazały, że wprowadzenie do finansowania w ramach programu lekowego wnioskowanej technologii medycznej spowoduje wzrost wydatków: z perspektywy NFZ [redacted] zł w I roku i o [redacted] zł w II roku w wariancie z RSS (odpowiednio o 5,45-6,27 mln zł w I roku i o 9,57-11,00 mln zł w II roku w wariancie bez RSS) oraz z perspektywy wspólnej o [redacted] w I roku i od [redacted] mln zł w II roku w wariancie z RSS (odpowiednio o 5,49 mln-6,31 mln zł w I roku i o 9,62-11,06 mln zł w II roku w wariancie bez RSS).

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie zgłoszono uwag.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Minister Zdrowia w piśmie zlecającym poprosił o wnikliwą ocenę zasadności umieszczenia w jednej z definicji nieskuteczności terapii standardowej dodatkowego zapisu w porównaniu z uzgodnionym projektem programu lekowego. W piśmie zlecającym niniejszy zapis przedstawiono jako „częste nawroty choroby definiowane jako przynajmniej jedno zaostrzenie w czasie ostatnich 12 miesięcy standardowego leczenia podtrzymującego, którego nie daje się opanować zwiększeniem dawek leków stosowanych w terapii podtrzymującej do rekomendowanych ani ponownym zastosowaniem standardowego leczenia indukcyjnego”. W projekcie programu lekowego podano, że nieskuteczności terapii standardowej obejmuje, m.in.: „częste nawroty choroby definiowane jako przynajmniej jedno zaostrzenie w czasie ostatnich 12 miesięcy standardowego leczenia podtrzymującego, którego nie daje się opanować zwiększeniem dawek leków stosowanych w terapii podtrzymującej do rekomendowanych”.

W literaturze nie odnaleziono informacji, która bezpośrednio wskazywałaby na zasadność powyższego zapisu. W brytyjskich wytycznych klinicznych BSR_BHPR_2014 podano, że w przypadku dużego nawrotu (wzrost o co najmniej 1 duży punkt w skali BVAS) pacjenci mogą być leczeni m.in. dalszymi kursami cyklofosfamidu ze zwiększeniem dawki prednizolonu. Natomiast we francuskich wytycznych FVSG 2013 po nawrocie u pacjentów wcześniej leczonych konwencjonalnymi lekami immunosupresyjnymi (6-9 infuzji cyklofosfamidu lub jego skumulowana dawka >10 g) zaleca się rytuksymab, a nie cyklofosfamid. Lekarz może wybrać między cyklofosfamidem a rytuksymabem w przypadku wystąpienia pierwszego zaostrzenia choroby.

Warto także zwrócić uwagę na zapis w schemacie dawkowania leków w programie dotyczący stosowania standardowego leczenia podtrzymującego remisję w trakcie i po zakończeniu podawania rytuksymabu. Wg projektu programu w ramach leczenia podtrzymującego remisję pacjent może otrzymać: azatioprynę, metotreksat, leflunomid lub mykofenolan mofetylu w skojarzeniu z małymi dawkami glikokortykosteroidów. W wytycznych klinicznych ekspertów europejskich z 2011 r. poinformowano o braku konkluzji, którą można by wyciągnąć z aktualnych danych dotyczących przepisywania innych leków immunosupresyjnych z rytuksymabem. Pomimo że stosowanie leczenia podtrzymującego kontynuowano w większości opublikowanych seriach przypadku. Natomiast w badaniu RAVE pacjenci nie otrzymywali leczenia podtrzymującego, z wyjątkiem kortykosteroidów, a stosowanie innych leków immunosupresyjnych, nie uwzględnionych w protokole, było zabronione.

W ChPL MabThera poinformowano, że w przypadku wystąpienia ciężkich reakcji skórnych, które mogą mieć związek z produktem leczniczym MabThera leczenie tym lekiem powinno być na stałe przerwane. W związku z czym wydaje się zasadne dopisanie do kryteriów wyłączenia z programu także powyższego kryterium.

Ponadto należy mieć na uwadze, że według wytycznej klinicznej NHS-NUH 2013 w monitorowaniu bezpieczeństwa podczas leczenia rytuksymabem zaleca się ocenę stężenia immunoglobulin i poziomu funkcjonalnych przeciwciał przed każdym cyklem terapii, z powodu możliwego wystąpienia długotrwałego niedoboru komórek B i hipogammaglobulinemii (3/C – na podstawie badań opisowych, takich jak: porównawcze, korelacji lub kliniczno-kontrolne). W wytycznej klinicznej BSR_BHPR 2014 także zaleca się ocenę immunoglobulin przed każdym cyklem leczenia w celu wykrycia potencjalnych działań niepożądanych. Natomiast w proponowanym programie lekowym taką ocenę przeprowadza się przed kwalifikacją pacjenta do programu oraz po 180 dniach od rozpoczęcia terapii.

W najnowszych wytycznych klinicznych BSR BHPR 2014 i/lub NHS-NUH 2013 podano, że cyklofosfamid w indukcji remisji nie powinien być podawany pacjentom, m.in.: z wcześniejszym nowotworem nabłonkowym dróg moczowych (*uroepithelial*) oraz u kobiet przed menopauzą, które planują założenie rodziny lub u młodych osób z ryzykiem niepłodności czy też w celu uniknięcia potencjalnego wpływu na spermatogenezę, a także u pacjentów z wysokim ryzykiem infekcji. Podobnie w wytycznych ekspertów europejskich z 2011 r. zwrócono uwagę, że cyklofosfamidu powinno się unikać, m.in. u osób z wysokim ryzykiem bezpłodności lub nowotworów. W ChPL Endoxan do przeciwwskazań, obok nadwrażliwości na cyklofosfamid lub substancję

pomocniczą, wymieniono obturację odpływu moczu. Zaznaczono, że tak jak w przypadku wszystkich terapii cytotoksycznych, leczenie cyklofosfamidem powoduje ryzyko powstania w odległym czasie wtórnych nowotworów i zmian je poprzedzających (zwiększone ryzyko raka dróg moczowych, zmian mielodysplastycznych, częściowo przechodzących w ostre białaczki). Ponadto cyklofosfamid zaburza proces oogenezy i spermatogenezy. Może powodować bezpłodność u obu płci (w zależności od otrzymywanej dawki, czasu trwania terapii i stanu czynnościowego gonad w okresie leczenia), w niektórych przypadkach nawet nieodwracalną. W związku z powyższym zasadne jest rozważenie uzupełnienia o powyższe informacje projektu programu lekowego w punkcie dotyczącym przeciwwskazania do standardowej terapii inicjującej remisję.

Ponadto w wytycznej klinicznej BSR_BHPR 2014 oraz refundacyjnej NICE 2014 zwrócono uwagę, że w okresie życia ekspozycja na cyklofosfamid nie powinna przekraczać 25 g. W rekomendacji PHARMAC 2015 dawkę tę określono na >15 g, a w wytycznej FVSC 2013 na >10 g lub 6-9 infuzji. Informację tę warto byłoby rozważyć w kontekście powyżej ocenianej definicji nieskuteczności terapii standardowej.

W celu ułatwienia interpretacji zapisów dotyczących kryteriów włączenia pacjentów leczonych uprzednio RTX sugerowane byłoby doprecyzowanie tytułu pkt 3 projektu programu lekowego następującym: kryteria włączenia do programu pacjentów leczonych, w okresie poprzedzającym wprowadzenie niniejszego programu, w ramach jednorodnych grup pacjentów.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawcy zaproponowano rozwiązanie polegające na wprowadzeniu do ustawy o refundacji obowiązku obniżenia ceny urzędowej każdego leku dostępnego w ramach programów lekowych i chemioterapii, przy każdej kolejnej decyzji refundacyjnej. Każda kolejna decyzja refundacyjna dla danego leku wiązałaby się z obniżeniem ceny urzędowej o 0,5% w stosunku do ceny obowiązującej w poprzedniej decyzji refundacyjnej.

W niniejszej analizie przyjęto taki sam horyzont czasowy jak w analizie BIA (od września 2015 do sierpnia 2017 r.). Rozpatrywano w niej dwa scenariusze: istniejący i nowy. W scenariuszu istniejącym założono, że dla każdego leku refundowanego w ramach programów lekowych i chemioterapii, zostanie przedłużona decyzja refundacyjna bez zmiany cen leków. Natomiast w scenariuszu nowym przyjęto, że wysokość limitu finansowania każdego z tych leków będzie obniżana o 0,5% przy wydawaniu nowej decyzji administracyjnej. Wynikiem analizy racjonalizacyjnej jest różnica pomiędzy scenariuszem nowym i istniejącym.

W kalkulacjach uwzględniono koszty leków (w analizowanym przypadku wysokość limitu finansowania) na podstawie obwieszczenia MZ – 19.12.2014 r. oraz wielkość refundacji (liczba zrefundowanych opakowań danego leku) wg danych refundacyjnych NFZ z okresu styczeń-wrzesień 2014 r.

Uwzględniając dane refundacyjne z ww. okresu obliczono proporcjonalną wielkość refundacji rocznej oraz teoretyczną wielkość refundacji w horyzoncie analizy (wynoszącym 2 lata). Wielkość tę skorygowano o część horyzontu, w którym dany lek będzie refundowany przy niższym limicie. Tym samym dla leków, którym obowiązywanie decyzji refundacyjnej kończy się wraz z dniem 1 września 2015 oszczędności dla płatnika publicznego generowane będą przez cały okres obowiązywania nowej decyzji refundacyjnej (przez cały horyzont analizy).

Tabela 42. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę [wg AR wnioskodawcy].

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków (w horyzoncie 2 lat)
Oszczędności w ramach programów lekowych	16 218 095,18
Oszczędności w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii	4 371 274,42
ŁĄCZNIE	20 589 369,60

Zastosowanie przedstawionego w niniejszej analizie rozwiązania pozwoli zaoszczędzić NFZ co najmniej ok. **20,6 mln PLN** w analizowanym horyzoncie czasowym. Jest to kwota, która pozwala na skompensowanie wydatków NFZ, oszacowanych przez wnioskodawcę, w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

W Agencji przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczących zastosowania rytuksymabu w GPA i MPA, w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i

towarzystw naukowych. Wyszukiwaniem objęto rekomendacje opublikowane w j. polskim lub angielskim. Ponadto wyszukiwano rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii medycznej na stronach głównych agencji HTA. Wyszukiwanie dotyczące rekomendacji klinicznych oraz refundacyjnych przeprowadzono 17 czerwca 2015 r.

9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 43. Rekomendacje kliniczne [opracowanie własne].

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
BSR/BHPR 2014 <u>Źródła</u> <u>finansowania</u> : nie podano	Postępowanie w zapaleniu naczyń związanym z przeciwciałami przeciwcycloplazmatycznymi (ANCA)	Przegląd systematyczny	Rytuksymab jest skuteczny w indukcji remisji u pacjentów wcześniej nieleczonych i jest preferowany, kiedy chce się uniknąć podawania CYC (niepłodność, infekcje). Zaleca się go do podawania pacjentom nietolerującym CYC, a także z oporną AAV.
NHS-NUH, 2013 <u>Źródła</u> <u>finansowania</u> : nie podano	Postępowanie w zapaleniu naczyń małych związanym z przeciwciałami przeciwcycloplazmatycznymi	Nie podano	Rytuksymab może być stosowany w indukcji remisji u pacjentów, u których nie jest wskazane stosowanie cyklofosfamid, u których terapia cyklofosfamidem była nieskuteczna, z pierwszym nawrotem choroby.
FVSG, 2013 <u>Źródła</u> <u>finansowania</u> : nie podano	Rytuksymab w terapii złożonej z glikokortykosteroidami w leczeniu w zapaleniu naczyń związanym z przeciwciałami przeciwcycloplazmatycznymi	Przegląd literatury, konsensus ekspertów	Rytuksymab może być stosowany w pierwszej linii leczenia w indukcji remisji, np. u kobiet z GPA lub MPA w wieku rozrodczym, szczególnie w wieku powyżej 30 lat. Rytuksymab nie jest zalecany w pierwszej linii leczenia u pacjentów, którzy nie wymagają stosowania cyklofosfamid w indukcji remisji. Rytuksymab jest preferowaną opcją dla pacjentów z nawrotem GPA lub MPA, którzy otrzymali jeden pełny cykl cyklofosfamid (6–9 infuzji lub łączna dawka >10 mg), a także u pacjentów, po niepowodzeniu lub niepełnej odpowiedzi na CYC.
KE, 2011 <u>Źródła</u> <u>finansowania</u> : Cambridge Biomedical Research Centre i grant z Hoffman La Roche.	Zastosowanie RTX w zapaleniu naczyń z ANCA	Przegląd systematyczny	RTX jest skuteczny w indukcji remisji u pacjentów wcześniej nieleczonych i może być preferowany szczególnie kiedy chce się uniknąć zastosowania CYC (przewlekłe infekcje, nietolerancja lub nadwrażliwość na CYC, nowotwory, wysokie ryzyko niepłodności). RTX jest także skuteczną terapią w opornych i nawrotowych postaciach zapalenia naczyń związanego z ANCA i jest zalecany po niepowodzeniu konwencjonalnej terapii.
EULAR, 2009 <u>Źródła</u> <u>finansowania</u> : nie podano	Postępowanie w pierwotnym zapaleniu naczyń małych i średnich	Przegląd systematyczny	Rytuksymab powinien być rozważony u pacjentów, którzy nie osiągnęli remisji stosując maksymalną dawkę terapii standardowej lub mają nawrót po stosowaniu maksymalnej dawki terapii standardowej.

W wyniku wyszukiwania własnego Agencji odnaleziono 5 wytycznych klinicznych dotyczących wnioskowanej technologii medycznej. We wszystkich wytycznych klinicznych (brytyjskie, europejskie, francuska) zaleca się stosowanie RTX u pacjentów po niepowodzeniu standardowej terapii indukującej remisję (w tym, którzy nie osiągnęli remisji lub z nawrotem choroby). W 4 z nich (brytyjskie, francuska, europejska) zaleca się także stosowanie RTX u pacjentów z przeciwwskazaniem do CYC lub w sytuacjach, gdy chce się uniknąć podawania CYC (np. infekcje, bezpłodność, nowotwory).

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 44. Rekomendacje refundacyjne [opracowanie własne].

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
HAS (Francja) 2015	MabThera (rytuksymab) w leczeniu pacjentów z ciężkim, aktywnym GPA i MPA	<u>Zalecenia</u> : Produkt leczniczy MabThera otrzymał pozytywną opinię o jego umieszczeniu na liście leków zatwierdzonych do stosowania w lecznictwie szpitalnym we wskazaniu: w skojarzeniu z gl kokortykosteroidami w indukcji remisji u dorosłych pacjentów z ciężkim, aktywnym GPA i MPA. Niniejszy produkt leczniczy może być stosowany w I linii leczenia (decyzja lekarza). Powinien być stosowany u kobiet, szczególnie w wieku rozrodczym w wieku > 30 lat.. W II linii leczenia indukcyjnego zaleca się rytuksymab zamiast cyklofosfamid doustnego w przypadku nawrotu czy niepełnej odpowiedzi na leczenie cyklofosfamidem dożylnym lub w sytuacji nietolerancji takiego rodzaju terapii. <u>Uzasadnienie</u> : Biorąc pod uwagę, że rytuksymab wykazuje potencjał w porównaniu do cyklofosfamid doustnego u chorych z nawrotem choroby oraz nie wydaje się wpływać na

		<p>plodność pacjentów w wieku reprodukcyjnym, zapewnią niewie ką poprawę w rzeczywistej korzyści w postępowaniu terapeutycznym w indukcji remisji u pacjentów z ciężką, aktywną GPA i MPA.</p>
NICE (Wie ka Brytania) 2014	Rytuksymab w skojarzeniu z glikokortykosteroidami w leczeniu zapalenia naczyń związanych z ANCA	<p>Zalecenia: Rytuksymab w skojarzeniu z gl kokortykosteroidami jest zalecany jako opcja w indukcji remisji u dorosłych pacjentów z zapaleniem naczyń związanych z ANCA (ciężkim aktywnym GPA i MPA), jeżeli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dalsze leczenie cyklofosfamidem spowoduje przekroczenie maksymalnej skumulowanej dawki lub • cyklofosfamid jest przeciwwskazany lub nietolerowany lub • chory planuje założenie rodziny, a leczenie cyklofosfamidem może istotnie wpłynąć na jego plodność lub • choroba pozostaje aktywna lub w progresji pomimo kursów cyklofosfamidu trwających 3-6 miesięcy lub • chory ma nowotwór nabłonkowy układu moczowego (<i>uroepithelial</i>). <p>Pacjenci aktualnie otrzymujący wstępne leczenie rytuksymabem w obrębie NHS, niespełniający kryteriów zalecanych przez NICE, powinni kontynuować leczenie do czasu podjęcia decyzji przez lekarza o zaprzestaniu takiego rodzaju terapii.</p> <p>Uzasadnienie: Jest istotna niepewność odnośnie kosztowej efektywności rytuksymabu u chorych, którym nie można podać cyklofosfamidu, ale współczynnik ICUR < 30 000 £/QALY (technologia opłacalna). Rytuksymab jest innowacyjnym leczeniem oraz potrzebną opcją u pacjentów, którzy nie mogą otrzymywać cyklofosfamidu.</p>
SMC (Szkocja) 2013	MabThera (rytuksymab) 100mg, 500mg roztwór do infuzji we wskazaniu: w skojarzeniu z glikokortykosteroidami w leczeniu indukcji remisji u dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną GPA i MPA	<p>Zalecenia: Produkt leczniczy MabThera zaakceptowano do ograniczonego stosowania w obrębie szkockiego NHS do pacjentów, którzy mają nawrót po leczeniu cyklofosfamidem lub którzy nie tolerują lub nie mogą otrzymywać cyklofosfamidu.</p> <p>Uzasadnienie: Jeden kurs rytuksymabu (dożylna infuzja tygodniowo przez 4 tygodnie) nie był gorszy od 3-6 miesięcznego podawania doustnego cyklofosfamidu pod względem proporcji pacjentów osiągających remisję w 6 miesiącu. Badanie przeprowadzono na pacjentach z ciężkim zapaleniem naczyń związanych z ANCA nowozdiagnozowanych lub wcześniej leczonych.</p>
CDEC (Kanada) 2012	Rituxan (rytuksymab) w leczeniu dorosłych pacjentów z GPA i MPA	<p>Zalecenia: Rytuksymab jest zalecany do refundacji w leczeniu indukcji remisji u pacjentów z ciężką aktywną GPA lub MPA, u których istnieje poważna nietolerancja lub inne przeciwwskazania na cyklofosfamid lub którzy nie odpowiedzieli na leczenie cyklofosfamidem.</p> <p>Uzasadnienie: W 1 RCT (RAVE) wykazano, że rytuksymab jest nie gorszy, ale również nie lepszy niż doustny cyklofosfamid w indukcji remisji u chorych z ciężką aktywną GPA lub MPA, na podstawie odsetka pacjentów osiągających całkowitą remisję w 6 miesiącu. W zalecanych dawkach koszt leczenia rytuksymabem (12 687\$; 375 mg/m²/tydzień przez 4 tygodnie) był wyższy niż koszt cyklofosfamidu doustnym (128-341\$; 2 mg/kg/dzień przez 3-6 miesięcy), dożylnym (115-173\$; 15 mg/kg przez 6-9 dawek) czy immunoglobulinami dożylnie (8 287\$; 0,5 g/kg przez 4 dawki) – zakładając 1,8 m² powierzchni ciała i 70 kg masę ciała.</p>
PHARMAC (Nowa Zelandia) 2014, 2015	Rytuksymab (MabThera)	<p>Zalecenia: zatwierdzono propozycję rozszerzenia ograniczeń rytuksymabu stosowanego w szpitalach DHB w 9 nowych wskazaniach, w tym zapaleniu naczyń związanych z ANCA. Aktualnie rytuksymab może być refundowany po spełnieniu następujących kryteriów:</p> <p>Leczenie początkowe (ograniczone do 4 tygodni terapii):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Pacjenci, u których zdiagnozowano zapalenie naczyń związane z ANCA* i 2) pacjenci, którzy nie mają pozytywnego MPO-ANCA* lub mykofenolan mofetylu nie był skuteczny, u chorych z pozytywnym MPO-ANCA* i 3) całkowita dawka rytuksymabu nie może przekroczyć 375 mg/m² pc na tydzień przez łącznie 4 tygodnie i 4) jakiegokolwiek z następujących: indukcja terapii z cyklofosfamidem doustnym lub dożylnym (pulsy) podawanym codziennie nie pozwala na osiągnięcie całkowitego braku choroby po co najmniej 3 miesiącach; lub pacjenci z wcześniej skumulowaną dawką cyklofosfamidu >15 g lub dalsze powtarzanie 3 miesięcznego cyklu indukcji cyklofosfamidem spowodowałoby dawkę skumulowaną >15 g; lub cyklofosfamid i metotreksat są przeciwwskazane; lub kobiety w wieku rozrodczym; lub pacjenci z wcześniejszą historią krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego, nowotworem układu moczowego lub nowotworem układu krwiotwórczego. <p>Kontynuowanie leczenia (ograniczone do 4 tygodni terapii):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Pacjenci ze zdiagnozowanym zapaleniem naczyń związanych z ANCA* i 2) pacjenci, którzy wcześniej odpowiadali na leczenie rytuksymabem, ale doświadczyli ostrego zaostrzenia zapalenia naczyń i 3) całkowita dawka rytuksymabu nie przekroczyła 375 mg/m² pc./tydzień przez 4 tygodnie.
PTAC (Nowa Zelandia) 2012	Rytuksymab w leczeniu chorych z zapaleniem naczyń związanych z przeciwciałami ANCA oraz z guzkowym zapaleniem tętnic związanych z WZW typu	<p>Zalecenia: Rytuksymab powinien być finansowany, z niskim priorytetem, u pacjentów z zapaleniem naczyń związanych z przeciwciałami ANCA z przeciwwskazaniami do cyklofosfamidu lub po niepowodzeniu konwencjonalnej terapii. Ponadto zalecono, aby PHARMAC wystąpił z prośbą do wnioskodawcy o dostarczenie kryteriów kwalifikacji pacjentów do powyższego leczenia.</p> <p>Uzasadnienie: Większe koszty leczenia rytuksymabem w porównaniu z cyklofosfamidem, powodują że zasadne jest ograniczenie refundacji do jasno zdefiniowanej populacji</p>

	B z przeciwwskazaniem do cyklofosfamidu lub po niepowodzeniu konwencjonalnego leczenia	pacjentów.
--	--	------------

*wskazanie pozarejestacyjne.

W wyniku wyszukiwania własnego Agencji odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych dotyczących wnioskowanej technologii lekowej (w tym 5 dokumentów odnosiło się do produktu leczniczego MabThera lub substancji czynnej rytuksymab, natomiast 1 dotyczył innej nazwy produktu leczniczego zawierającej rytuksymab – Rituxan).

W 4 rekomendacjach (francuska, brytyjska, szkocka, kanadyjska) zalecono do finansowania ze środków publicznych rytuksymab w indukcji remisji u dorosłych pacjentów z ciężkim, aktywnym GPA i MPA. Natomiast w 2 rekomendacjach (nowozelandzkie) zalecono refundację rytuksymabu w szerszych wskazaniach niż wnioskowane, tj.: zapaleniu naczyń z obecnością ANCA. We wszystkich rekomendacjach określono dokładnie grupy pacjentów, które powinny być objęte refundacją, tj.: z przeciwwskazaniami lub nietolerancją na cyklofosfamid bądź po niepowodzeniu czy nawrocie po wcześniejszym leczeniu cyklofosfamidem. Dodatkowo w 3 z nich (francuska, brytyjska i nowozelandzka) wyróżniono także pacjentów w wieku rozrodczym, którzy planowali założyć rodziny, a w 2 z nich (brytyjska i nowozelandzka) chorych z nowotworami układu moczowego czy osoby, u których dalsze leczenie cyklofosfamidem mogłoby doprowadzić do przekroczenia dopuszczalnej dawki skumulowanej tego leku. W 1 rekomendacji (nowozelandzka) zalecano również leczenie rytuksymabem u chorych z wcześniejszą historią krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego, nowotworem układu krwiotwórczego, z przeciwwskazaniem do metotreksatu, u pacjentów z pozytywnym MPO-ANCA po niepowodzeniu leczenia mykofenolanem mofetylu, a także w kontynuacji leczenia rytuksymabem u pacjentów, którzy wcześniej odpowiadali na niego, ale doświadczyli ostrego zaostrzenia choroby i nie przekroczyli całkowitej dopuszczalnej dawki tego leku.

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 45. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące rytuksymabu w leczeniu dorosłych pacjentów z GPA i MPA – podsumowanie.

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Wielka Brytania	BSR/BHPR, 2014	+			nietolerancja lub uniknięcie CYC, oporna postać AAV
	Wielka Brytania	NHS-NUH, 2013	+			przeciwwskazania do CYC, nieskuteczność CYC lub nawrót
	Francja	FVSG, 2013	+	+		I linia leczenia u kobiet w wieku rozrodczym; nawrót lub niepowodzenie CYC
	Europa	KE 2011	+			Uniknięcie CYC, oporna postać AAV lub nawrót
	Europa	EULAR, 2009	+			niepowodzenie CYC lub nawrót
Rekomendacje refundacyjne	Francja	HAS 2015	+			GPA lub MPA w I (kobiety w wieku rozrodczym) lub II (nawrót, nieskuteczność, nietolerancja CYC) linii leczenia
	Wielka Brytania	NICE 2014	+			GPA lub MPA po spełnieniu określonych kryteriów (plany dot. założenia rodziny, nowotwór uk. moczowego, przeciwwskazania lub nietolerancja CYC, niepowodzenie CYC)
	Szkocja	SMC 2013		+		GPA lub MPA z ograniczeniem do pacjentów z nawrotem po leczeniu CYC lub nietolerancji/przeciwwskazaniach do CYC
	Kanada	CDEC 2012	+			GPA lub MPA po niepowodzeniu leczenia CYC lub nietolerancji/przeciwwskazania do CYC
	Nowa Zelandia	PHARMAC 2014, 2015	+			zapalenie naczyń ANCA po spełnieniu określonych kryteriów (m.in. niepowodzenie lub przeciwwskazania do CYC, kobiety w wieku rozrodczym, z nowotworem uk. moczowego)
		PTAC 2012	+			zapalenie naczyń ANCA w przeciwwskazaniu do CYC lub niepowodzeniu konwencjonalnego leczenia

CYC – cyklofosfamid.

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 46. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA [wniosek refundacyjny].

Kraj	Refundacja (tak/nie)		Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
	100 mg	500 mg			
Austria	tak	tak	100%	refundacja szpitalna bez ograniczeń	nie
Belgia	tak	tak	100%	refundacja szpitalna bez ograniczeń	nie
Bułgaria	tak	tak	100%	refundacja szpitalna bez ograniczeń	nie
Chorwacja	nie przedstawiono danych				
Cypr	nie	nie	-	-	-
Czechy	tak	tak	100%	refundacja szpitalna bez ograniczeń	nie
Dania	tak	tak	100%	refundacja szpitalna bez ograniczeń	nie
Estonia	tak	tak	100%	refundacja szpitalna bez ograniczeń	nie
Finlandia	tak	tak	100%	refundacja szpitalna bez ograniczeń	nie
Francja	tak	tak	100%	refundacja szpitalna bez ograniczeń	nie
Grecja	tak	tak	100%	refundacja szpitalna bez ograniczeń	nie
Hiszpania	tak	tak	100%	refundacja szpitalna bez ograniczeń	nie
Holandia	tak	tak	80%/20%	częściowa refundacja z ubezpieczeń dodatkowych	nie
Irlandia	tak	tak	100%	refundacja szpitalna bez ograniczeń	nie
Islandia	nie	nie	-	-	-
Liechtenstein	tak	nie	100%	refundacja bez ograniczeń	-
Litwa	tak	tak	100%	refundacja szpitalna bez ograniczeń	nie
Luksemburg	tak	tak	100%	refundacja szpitalna bez ograniczeń	nie
Łotwa	tak	tak	80%	częściowa refundacja z ubezpieczeń dodatkowych	nie
Malta	nie	nie	-	-	-
Niemcy	tak	tak	100%	refundacja bez ograniczeń	nie
Norwegia	tak	tak	100%	refundacja szpitalna bez ograniczeń	nie
Portugalia	tak	tak	100%	refundacja szpitalna bez ograniczeń	nie
Rumunia	tak	tak	100%	refundacja bez ograniczeń	nie
Słowacja	tak	tak	100%	refundacja apteczna bez ograniczeń	nie
Słowenia	tak	tak	100%	refundacja szpitalna bez ograniczeń	nie
Szwajcaria	tak	tak	100%	refundacja bez ograniczeń	nie
Szwecja	tak	tak	100%	refundacja bez ograniczeń	nie
Węgry	tak	tak	100%	refundacja apteczna bez ograniczeń	nie
Wielka Brytania	tak	tak	100%	refundacja bez ograniczeń	nie
Włochy	nie	tak	100%	refundacja szpitalna bez ograniczeń	nie

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy MabThera zarówno w dawce 100 mg, jak i 500 mg jest finansowany w 26 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). Najczęściej lek jest refundowany w 100%. W większości krajów lek jest finansowany bez ograniczeń, w tym w 16 (w dawce 100 mg) lub 17 (w dawce 500 mg) krajach w szpitalnictwie oraz w 2 krajach w aptekach. Natomiast w 2 krajach niniejszy produkt leczniczy jest refundowany częściowo z ubezpieczeń dodatkowych. W żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek jest finansowany w 7 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*² (w tabeli oznaczone czcionką bold), natomiast dla 1 kraju (Chorwacja) nie przedstawiono przedmiotowych danych. W 6 z tych krajów lek jest finansowany w 100%, a w 1 kraju w 80%. Lek jest refundowany bez ograniczeń w 6 krajach, w tym w 4 z nich w szpitalnictwie i w 2 z nich w aptekach, natomiast w 1 kraju jest finansowany częściowo z ubezpieczeń zdrowotnych. W żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

² Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

11. Opinie ekspertów

W toku prac nad niniejszą AWA wystąpiono z prośbą o opinię do 7 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad przedmiotową AWA otrzymano opinie od 3 z nich. Jednak żadna z nich nie została dopuszczona do dalszych prac przez Prezesa Agencji, z uwagi na konflikt interesów.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek, przekazany pismem z dnia 11.05.2015 r., dotyczy objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego MabThera (rytuksymab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji w dawce: 100 mg, 2 fiolek. a 10 ml, kod EAN: 5909990418817 oraz 500 mg, 1 fiolek. a 50 ml, kod EAN: 5909990418824 w ramach programu lekowego: leczenie aktywnej postaci ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) (ICD-10 M31.3, M31.8). Lek miałby być bezpłatny dla pacjenta. Wnioskodawca zaproponował instrument podziału ryzyka. Niniejsza technologia lekowa nie była wcześniej przedmiotem oceny Agencji.

Problem zdrowotny

Wśród zapaleń małych naczyń związanych z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA) można wyróżnić, m.in.: ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (Wegenera; GPA) oraz mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA). GPA to martwicze zapalenie ziarniniakowe, zwykle zajmujące górne i dolne drogi oddechowe oraz martwicze zapalenie głównie małych i średnich naczyń. MPA to martwicze zapalenie głównie małych naczyń z niewielkimi złożami immunologicznymi lub ich brakiem. Oba rodzaje zapaleń mogą przebiegać z martwiczym kłębuszkowym zapaleniem nerek czy zapaleniem włóścinek płucnych. Dodatkowo w przebiegu GPA stwierdza się zapalenia toczące się poza naczyniami krwionośnymi.

Są to choroby rzadkie, wieku średniego. W Europie chorobowość na GPA wynosi 25-150/mln, a na MPA – 65/mln, natomiast zapadalność to odpowiednio: 5-10/mln oraz 3-11/mln rocznie.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator dla wnioskowanej technologii lekowej wnioskodawca wskazał cyklofosfamid podawany z glikokortykosteroidami (terapia zalecana w wytycznych klinicznych i refundowana w ziarniniaku Wegenera i chorobach autoimmunologicznych). Mógł także rozważyć mykofenolan mofetylu (terapia zalecana w wytycznej klinicznej i refundowana w szerszym wskazaniu niż wnioskowane).

Wnioskodawca przy wyborze komparatora nie odniósł się do subpopulacji pacjentów z przeciwwskazaniami do cyklofosfamidu.

Skuteczność kliniczna

AKL wnioskodawcy oparto o przegląd systematyczny. Do analizy włączono 1 RCT (RAVE) oraz 4 nRCT (Calich 2014, Miloslavsky 2014, Keogh 2006 oraz Stasi 2006), przeprowadzone na populacji po niepowodzeniu leczenia CYC. Dodatkowo w 1 z nich (Keogh 2006) uwzględniono populację z przeciwwskazaniami do stosowania CYC (70%, n=7). Nie odnaleziono danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa RTX+GKS w porównaniu ze wskazanymi komparatorami w populacji chorych z przeciwwskazaniami do stosowania CYC+GKS.

W badaniu RCT wykazano, że RTX+GKS w porównaniu z CYC+GKS istotnie statystycznie zwiększał wystąpienie: całkowitej remisji po 6 i 12 miesiącach oraz istotnie statystycznie zmniejszał: ciężkie nawroty choroby po 6 i 12 miesiącach, zaostrzenia choroby i ciężkie zaostrzenia choroby po 6 miesiącach w populacji po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Po 18 miesiącach nie wykazano różnic pomiędzy interwencjami pod względem wystąpienia: całkowitej remisji, ciężkich nawrotów choroby czy nieciężkich nawrotów choroby.

W badaniu nRCT (Keogh 2006) wykazano istotną statystycznie poprawę wartości trzech domen kwestionariusza oceny jakości życia SF-36 (ograniczenie aktywności z powodu zdrowia fizycznego, funkcjonowanie społeczne oraz witalność) w stosunku do wartości początkowych u pacjentów otrzymujących RTX+GSK.

Skuteczność praktyczna

W wyniku przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych z grupą kontrolną pozwalających na ocenę skuteczności praktycznej RTX we wnioskowanym wskazaniu.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu RAVE pomiędzy RTX+GKS w porównaniu z CYC+GKS nie wykazano różnic istotnych statystycznie pod względem występowania zgonu w populacji po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia po 18 miesiącach.

W badaniach nRCT (okres obserwacji 10,7–34,2 miesiące) po RTX+GKS zdarzenia niepożądane obserwowano u ok 82% pacjentów. Należały do nich: infekcje górnych dróg oddechowych (50%), półpasiec, neuropatia popółpaścowa (20%), zakażenia (17%), zdarzenia niepożądane związane z infuzją, dreszcze, grypa, duszność (10%). Obserwowano także: ciężkie zakażenia oportunistyczne i nieoportunistyczne (odpowiednio: u 3% i ok 14%), ciężkie przewlekłe zakażenia, ciężki nowotwór złośliwy (3%), ciężkie zdarzenia niepożądane związane z infuzją, ciężką zatorowość płucna i ciężką neutropenia (1,5%).

Dodatkowe ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania RTX u pacjentów z zapaleniem naczyń wskazywały na możliwość wystąpienia wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) oraz hipogammaglobulinemii. Do najczęściej występujących działań niepożądanych zamieszczonych w ChPL produktu Mabthera należały: biegunka (18% pacjentów), przykurcze mięśniowe (18%), obrzęk obwodowy (16%), bóle stawów (15%) oraz bezsenność (14%).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką kosztów-użyteczności w 25-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ i pacjenta).

W analizie podstawowej wnioskodawcy rytuksymab okazał się technologią opłacalną w porównaniu do cyklofosfamidu (ICUR z perspektywy NFZ: 28 912,34 PLN bez RSS i [REDACTED] z RSS, a z perspektywy wspólnej 28 654,18 PLN bez RSS i [REDACTED] z RSS).

Żaden ze scenariuszy analizy wrażliwości nie wpływał na zmianę jakościowych wniosków z analizy podstawowej wnioskodawcy.

Probabilistyczna analiza wrażliwości, przeprowadzona przez analityka Agencji, wykazała że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności rytuksymabu wynosi 99,6 % w wariancie bez RSS oraz 99,7 % w wariancie z RSS z perspektywy NFZ oraz 99,7 % w wariancie bez RSS oraz 99,8 % w wariancie z RSS z perspektywy wspólnej.

Podstawowym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest brak oceny opłacalności dla populacji pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania cyklofosfamidu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet wykonano w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej. Rozpatrywano w niej dwa scenariusze: istniejący (wnioskowana technologia może być finansowana u niektórych pacjentów w ramach leczenia szpitalnego – JGP) oraz nowy (produkt leczniczy MabThera będzie finansowany w ramach wnioskowanego programu lekowego i będzie przejmował rynek pozostałych opcji terapeutycznych).

Wyniki analizy podstawowej (po aktualizacji Agencji – uwzględniono populację Polaków ≥ 18 lat zgodnie z projektem programu lekowego) wskazały, że wprowadzenie do finansowania w ramach programu lekowego wnioskowanej technologii medycznej spowoduje wzrost wydatków: z perspektywy NFZ odpowiednio o [REDACTED] z RSS (o 5,86 mln zł i 10,28 mln zł bez RSS) oraz z perspektywy wspólnej odpowiednio o [REDACTED] z RSS (o 5,90 mln zł i 10,34 mln zł bez RSS) w kolejnych dwóch latach analizy.

Wyniki analizy skrajnej (minimalnej-maksymalnej) wykazały, że wprowadzenie do finansowania w ramach programu lekowego wnioskowanej technologii medycznej spowoduje wzrost wydatków: z perspektywy NFZ o [REDACTED] z RSS (o 5,45-6,27 mln zł i 9,57-11,00 mln zł bez RSS) oraz z perspektywy wspólnej o [REDACTED] z RSS (o 5,49-6,31 mln zł i 9,62-11,06 mln zł bez RSS) w kolejnych dwóch latach analizy.

Należy mieć na uwadze, że w powyższych oszacowaniach nie uwzględniono supopulacji pacjentów z przeciwwskazaniem do stosowania CYC.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie zgłoszono.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W projekcie programu lekowego warto byłoby rozważyć sytuację, w której pacjent nie powinien przyjmować cyklofosfamidu ze względu na przekroczenie dawki skumulowanej tego leku (według różnych źródeł: 10-30 g), szczególnie w kontekście definicji nieskuteczności terapii standardowej.

W wytycznych klinicznych nie odnaleziono informacji o możliwości stosowania rytuksymabu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Natomiast z projektu programu lekowego wynika, że w trakcie i po zakończeniu stosowania rytuksymabu stosuje się standardowe leczenie podtrzymujące remisję (określone jako azatiopryna, metotreksat, leflunomid lub mykofenolan mofetylu w skojarzeniu z małymi dawkami glikokortykosteroidów).

Proponuje się dopisanie do kryteriów wyłączenia z programu: ciężkich reakcji skórnych związanych z rytuksymabem. W przeciwwskazaniach do standardowej terapii inicjującej remisję proponuje się dodać informacje o osobach z wcześniejszym nowotworem nabłonkowym dróg moczowych, w wieku rozrodczym, z

wysokim ryzykiem infekcji. W badaniach diagnostycznych wykonywanych w ramach programu proponuje się dodać informację o ocenie stężenia immunoglobulin i poziomu funkcjonalnych przeciwciał przed każdym cyklem terapii rytuksymabem.

Ponadto sugeruje się zmianę tytułu pkt 3 projektu programu lekowego następującym: kryteria włączenia do programu pacjentów leczonych, w okresie poprzedzającym wprowadzenie niniejszego programu, w ramach jednorodnych grup pacjentów.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania własnego Agencji odnaleziono 4 wytyczne kliniczne i 6 rekomendacji refundacyjnych dotyczących wnioskowanej technologii lekowej.

We wszystkich wytycznych klinicznych (brytyjskie, europejskie, francuska) zaleca się stosowanie RTX u pacjentów po niepowodzeniu standardowej terapii indukującej remisję (w tym, którzy nie osiągnęli remisji lub z nawrotem choroby). W 4 z nich (brytyjskie, francuska, europejska) zaleca się także stosowanie RTX u pacjentów z przeciwwskazaniem do CYC lub w sytuacjach, gdy chce się uniknąć podawania CYC (np. infekcje, bezpłodność, nowotwory).

W 4 rekomendacjach finansowych (francuska, brytyjska, szkocka, kanadyjska) zaleca się finansowanie RTX w indukcji remisji u dorosłych pacjentów z ciężkim, aktywnym GPA i MPA. W 2 rekomendacjach (nowozelandzkie) zalecono refundację rytuksymabu w szerszych wskazaniach niż wnioskowane, tj.: zapaleniu naczyń z obecnością ANCA. We wszystkich rekomendacjach określono warunki dotyczące stanu klinicznego pacjenta, w których zasadne jest finansowanie RTX. Należały o nich: przeciwwskazania lub nietolerancja na CYC, stan po niepowodzeniu czy nawrocie po wcześniejszym leczeniu CYC, wiek rozrodzony, nowotwór układu moczowego, ryzyko przekroczenia dopuszczalnej skumulowanej dawki CYC oraz przeciwwskazania do stosowania metotreksatu.

Uwagi dodatkowe

Należy mieć na uwadze, że w analizach wnioskodawcy nie uwzględniono okoliczności określonych w projekcie programu lekowego w kryteriach wznowienia leczenia pacjentów w programie.

13. Źródła

Piśmiennictwo

BSR/BHPR 2014	Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, D'Cruz D, Harper L, Jayne D, Luqmani R, Mills J, Mooney J, Venning M, Watts RA; BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2014 Dec;53(12):2306-9
Calich 2014	Calich AL, Puéchal X, Pugnet G, London J, Terrier B, Charles P, Mouthon L, Guillevin L; French Vasculitis Study Group. Rituximab for induction and maintenance therapy in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). Results of a single-center cohort study on 66 patients. <i>J Autoimmun</i> . 2014 May;50:135-41
Carpenter 2009	Carpenter D., Thorpe C., Lewis M. i in., <i>Health-related quality of life for patients with vasculitis and their spouses</i> , <i>Arthritis & Rheumatology</i> 2009, 61(2), pp. 259-265
Chpl Azathioprine VIS	Charakterystyka Produktu Leczniczego Azathioprine VIS
ChPL MabThera	ChPL MabThera [rytuksymab] http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_lbrary/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf [dostęp: 14.07.2015]
Cochrane Handbook for SR	Higgins JPT, Green S (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
EMA	Strona internetowa European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu/ema/
EULAR 2009	Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, Hauser T, Hellmich B, Jayne D, Kallenberg CG, Merkel PA, Raspe H, Salvarani C, Scott DG, Stegeman C, Watts R, Westman K, Witter J, Yazici H, Luqmani R; European Vasculitis Study Group. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2009 Mar;68(3):310-7
Faurschou 2010	Faurschou M., Sigaard L., Bjorner J. i in., <i>Impaired health-related quality of life in patients treated for Wegener's granulomatosis</i> , <i>The Journal of Rheumatology</i> 2010, 37(10) pp. 2081-2085
FDA	Strona internetowa Food and Drug Administration http://www.fda.gov/
FDA 2012	Komunikat z października 2012 r. dotyczący obserwowanych działań niepożądanych w badaniach klinicznych obejmujących pacjentów z GPA i MPA http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm328041.htm [dostęp: 14.07.2015]
FVSG 2013	Charles P, Bienvenu B, Bonnotte B, Gobert P, Godmer P, Hachulla É, Hamidou M, Harlé JR, Karras A, Lega JC, Le Quellec A, Mahr AD, Mouthon L, Papo T, Puéchal X, Pugnet G, Samson M, Sibilia J, Terrier B, Vanderghenst F, Guillevin L; French Vasculitis Study Group. Rituximab: Recommendations of the French Vasculitis Study Group (FVSG) for induction and maintenance treatments of adult, antineutrophil cytoplasm antibody-associated necrotizing vasculitides. <i>Presse Med</i> . 2013 Oct;42(10):1317-30
Geetha 2015 [RAVE]	Geetha D, Specks U, Stone JH, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CG, St Clair EW, Fessler BJ, Ding L, Tchao NK, Ikle D, Jepsen B, Brunetta P, Fervenza FC; Rituximab for ANCA-Associated Vasculitis Immune Tolerance Network Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis with renal involvement. <i>J Am Soc Nephrol</i> . 2015 Apr;26(4):976-85
Genentech, 2015	http://www.ancaassociatedvasculitis.com/patient-presentation/damage-activity-indices [dostęp: 14.07.2015]
Informator o umowach NFZ	Informator o umowach NFZ: https://apl.kacje.nfz.gov.pl/umowy/ (data dostępu 20.07.2015)
JCS 2011	JCS Joint Working Group. Guideline for management of vasculitis syndrome (JCS 2008). <i>Japanese Circulation Society. Circ J</i> . 2011;75(2):474-503
Kanecki 2014	Kanecki K., Życińska K., Moskalewicz B., Tyszko P., <i>Granulomatosis with polyangiitis in Poland – epidemiological study</i> , <i>Reumatologia</i> 2014; 52, 2: 99–104
KE 2011	Guerry MJ. et al., Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated Vasculitis. <i>Rheumatology Advance Access</i> published May 25, 2011
Keogh 2006	Keogh KA, Ytterberg SR, Fervenza FC, Carlson KA, Schroeder DR, Specks U. Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: report of a prospective, open-label pilot trial. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> . 2006 Jan 15;173(2):180-7
Lane 2005	Lane S., Watts R., Shepstone L. i in., <i>Primary systemic vasculitis: clinical features and mortality</i> , <i>Quarterly Journal of Medicine</i> 2005, 98(2), pp. 97-111
Latimer 2014	Latimer N., Carroll C., Wong R. i in., <i>Rituximab in combination with corticosteroids for the treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a NICE single technology appraisal</i> , <i>PharmacoEconomics</i> 2014, DOI 10.1007/s40273-014-0189-z
Lee 2008	Lee RW, D'Cruz DP. Novel therapies for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. <i>Drugs</i> . 2008;68(6):747-70
Lembicz 2014	Lembicz M., Batura-Gabryel H., Nowicka A., <i>Ziarniniakowość z zapaleniem naczyń – obraz kliniczny i przegląd aktualnych opcji terapeutycznych</i> , <i>Pneumonologia i Alergologia Polska</i> 2014, 82(1), pp. 61-73
Madej 2008	Madej M. Ocena aktywności zapalenia naczyń. <i>Przegląd Reumatologiczny</i> 2008, nr 3–4 (21-22), s. 9
Matuszkiewicz-Rowińska 2008	Matuszkiewicz-Rowińska J., <i>Leczenie zapaleń naczyń z obecnością przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilów u dorosłych</i> , <i>Nefrol. Dial. Pol.</i> 2008, 12, 197-202
Mączka 2011	Mączka I, Chmielewski T, Walczak E, Różański J, Religa G, Tylewska-Wierzbanowska S. Tick-borne infections as a cause of heart transplantation. <i>Pol J Microbiol</i> . 2011;60(4):341-3
Miloslavsky 2013	Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CG, St Clair EW, Tchao NK, Viviano L, Ding L, Sejismundo LP, Mieras K, Iklé D, Jepsen B, Mueller M, Brunetta P, Allen NB,

[RAVE]	Fervenza FC, Geetha D, Keogh K, Kissin EY, Monach PA, Peikert T, Stegeman C, Ytterberg SR, Stone JH; Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis-Immune Tolerance Network Research Group. Clinical outcomes of remission induction therapy for severe antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. <i>Arthritis Rheum.</i> 2013 Sep;65(9):2441-9
Miloslavsky 2014	Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CG, St Clair EW, Tchao NK, Viviano L, Ding L, Iklé D, Villarreal M, Jepson B, Brunetta P, Allen NB, Fervenza FC, Geetha D, Keogh K, Kissin EY, Monach PA, Peikert T, Stegeman C, Ytterberg SR, Stone JH; Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis-Immune Tolerance Network Research Group. Rituximab for the treatment of relapses in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2014 Nov;66(11):3151-9
Miloslavsky 2015 [RAVE]	Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CG, St Clair EW, Tchao NK, Ding L, Iklé D, Villarreal M, Lim N, Brunetta P, Fervenza FC, Monach PA, Stone JH; Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis-Immune Tolerance Network Research Group. Outcomes of nonsevere relapses in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with glucocorticoids. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2015 Jun;67(6):1629-36
Murgia 2014	Murgia G, Firinu D, Manconi PE, Del Giacco SR. Biologics for ANCA-associated vasculitis. <i>Inflamm Allergy Drug Targets.</i> 2014;13(4):275-87
MZ 07-08.2015	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia (data dostępu 20.07.2014)
NHS-NUH 2013	Ferraro A, Lanyon P; Joint NUH Rheumatology and Renal Guidelines on the management of ANCA associated small vessel vasculitis
Obwieszczenie MZ (23.04.2015)	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia
Obwieszczenie MZ (24.06.2015)	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.27)
Obwieszczenie URPL 2015	Obwieszczenie z dnia 16 marca 2015 r. Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2015/15/akt.pdf
Odgen 2004	Odgen C., Fryar C., Carroll M., i in., <i>Mean body weight, height and body mass index, united states 1960-2002</i> , <i>Advance Data</i> 2004 Oct 27; (347): 1-17
Ramos-Casals 2008	Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, Soto MJ; BIOGEAS STUDY Group. A systematic review of the off-label use of biological therapies in systemic autoimmune diseases. <i>Medicine (Baltimore)</i> . 2008 Nov;87(6):345-64
Rowen 2009	Rowen D., Brazier J., Roberts J., <i>Mapping SF-36 onto the EQ-5D index: how reliable is the relationship?</i> , <i>Health and Quality of Life Outcomes</i> 2009, 7(27), doi:10.1186/1477-7525-7-27, http://www.hqlo.com/content/7/1/27 (data dostępu: 20.07.2015 r.)
Ryba 2013	Ryba M, Hruby Z, Witkiewicz W; Układowe zapalenia naczyń związane z występowaniem przeciwciał przeciwko cytoplazmie neutrofilii – ANCA. <i>Przegląd Lekarski.</i> 2013; 3:149–156.
Silva-Fernández 2014	Silva-Fernández L, Loza E, Martínez-Taboada VM, Blanco R, Rúa-Figueroa I, Pego-Reigosa JM, Muñoz-Fernández S; Systemic Autoimmune Diseases Study Group of the Spanish Society for Rheumatology (EAS-SER). Biological therapy for systemic vasculitis: a systematic review. <i>Semin Arthritis Rheum.</i> 2014 Feb;43(4):542-57
Specks 2013	Specks U., Merkel P., Seo P. i in., <i>Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis</i> , <i>The New England Journal of Medicine</i> 2013, 396(5) pp.417-427
Specks 2013 [RAVE]	Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CG, St Clair EW, Fessler BJ, Ding L, Viviano L, Tchao NK, Phippard DJ, Asare AL, Lim N, Ikle D, Jepson B, Brunetta P, Allen NB, Fervenza FC, Geetha D, Keogh K, Kissin EY, Monach PA, Peikert T, Stegeman C, Ytterberg SR, Mueller M, Sejismundo LP, Mieras K, Stone JH; RAVE-ITN Research Group. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. <i>N Engl J Med.</i> 2013 Aug 1;369(5):417-27
Stasi 2006	Stasi R, Stipa E, Del Poeta G, Amadori S, Newland AC, Provan D. Long-term observation of patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with rituximab. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2006 Nov;45(11):1432-6
Stone 2010	Stone J. H., Merkel P. A., Spiera R. i in., <i>Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis</i> , <i>N Engl J Med</i> 2010; 363: 221-32
Stone 2010 [RAVE]	Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CG, St Clair EW, Turkiewicz A, Tchao NK, Webber L, Ding L, Sejismundo LP, Mieras K, Weitzkamp D, Ikle D, Seyfert-Margolis V, Mueller M, Brunetta P, Allen NB, Fervenza FC, Geetha D, Keogh KA, Kissin EY, Monach PA, Peikert T, Stegeman C, Ytterberg SR, Specks U; RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. <i>N Engl J Med.</i> 2010 Jul 15;363(3):221-32
Szczekliak 2012	Zimmerman-Górska I., <i>Choroby reumatyczne</i> , red. P. Gajewski, Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, Kraków 2012, 1835-1839
Szczekliak 2014	Gajewski (red.) <i>Interna Szczeklika</i> . Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2014 str. 1877-1884
Tomasson 2012	Tomasson G., Boers M., Walsh M. i in., <i>Assessment of health-related quality of liufe as an outcome measure in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's)</i> , <i>Arthritis Care & Reaserch</i> 2012, 64(2), pp., 273-279
Tylka 2009	Tylka J, Piotrowicz R. Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 – wersja polska. <i>Kardiol Pol</i> 2009; 67: 1166–

	1169
U.S. EPA Analysis of NHANES 1999– 2006 data (children) NHANES 2005– 2006 data (adults)	Strona internetowa U.S. EPA Analysis of NHANES 1999–2006 data (children) NHANES 2005–2006 data (adults) http://www.epa.gov/ncea/efh/pdfs/efh-chapter07.pdf (data dostępu: 20.07.2015)
URPL	Strona internetowa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych http://www.urpl.gov.pl/
URPL 2007	Komunikat z kwietnia 2007 r. dotyczący obserwowanych działań niepożądanych w badaniach klinicznych obejmujących pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym i zapaleniem naczyń http://leki.urpl.gov.pl/komunikaty/Mabthera_02%2004%202007.pdf [dostęp: 14.07.2015]
URPL 2008	Komunikat z listopada 2008 r. dotyczący obserwowanych działań niepożądanych w badaniach klinicznych obejmujących pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi http://www.urpl.gov.pl/system/files/PL/Produkty_lecznicze/PIKomunikatyArch/DDL_MabThera_PML_final_OK.pdf [dostęp: 14.07.2015]
Zarządzenie nr 74/2014/DGL	Zarządzenie nr 74/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 listopada 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)
Zarządzenie nr 82/2013/DGL	Zarządzenie nr 82/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 grudnia 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (z późniejszymi zmianami)

14. Załączniki

- Zal. 1. [REDACTED] MabThera (rytuksymab) w indukcji remisji u dorosłych chorych z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA), Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna, MAHTA, wersja 1.0, Warszawa, 22.12.2014 r.
- Zal. 2. [REDACTED] MabThera (rytuksymab) w indukcji remisji u dorosłych chorych z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA), Analiza ekonomiczna, MAHTA, wersja 1.0, Warszawa, 22.12.2014 r.
- Zal. 3. [REDACTED] MabThera (rytuksymab) w indukcji remisji u dorosłych chorych z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA), Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, MAHTA, wersja 1.0, Warszawa, 23.12.2014 r.
- Zal. 4. [REDACTED] MabThera (rytuksymab) w indukcji remisji u dorosłych chorych z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowym zapaleniem naczyń (MPA), Analiza racjonalizacyjna, MAHTA, wersja 1.0, Warszawa, 23.12.2014 r.
- Zal. 5. Pismo z dnia 03.07.2015 r. z odniesieniem się wnioskodawcy do niezgodności ws wymagań minimalnych