



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 142/2015 z dnia 13 lipca 2015 r.

w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne adalimumab, infliksymab, golimumab, certozlizumab, etanercept, rytuksymab, tocilizumab w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

*Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leków zawierających substancje czynne adalimumab, infliksymab, golimumab, certozlizumab, etanercept, rytuksymab, tocilizumab w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” we wnioskowanym kształcie.*

*Jednocześnie, w odniesieniu do szczegółowych zakresów stosowania ww. leków we wnioskowanym programie Rada uważa:*

**1. W części dotyczącej reumatoidalnego zapalenia stawów:**

- a. za zasadne stosowanie innego inhibitora TNF alfa w sytuacjach: alergii, działań niepożądanych, które mogą nie występować przy stosowaniu innego niż dotychczas stosowany inhibitora TNF alfa oraz przy nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie,*
- b. za niezasadne stosowanie inhibitora TNF alfa po niepowodzeniu terapii tocilizumabem,*
- c. za niezasadne stosowanie rytuksymabu po niepowodzeniu terapii tocilizumabem,*
- d. za zasadne zastosowanie w szczególnych przypadkach (po uzyskaniu indywidualnej zgody Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych) tocilizumabu po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem. Jednocześnie Rada uważa za niezasadne zastosowanie w szczególnych przypadkach inhibitora TNF alfa po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem,*



- e. za niezasadne stosowanie adalimumabu, golimumabu, certolizumabu, etanerceptu, tocilizumabu z syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby innymi niż metotreksat, tj. z sulfasalazyną lub leflunomidem;
2. W części dotyczącej młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów:
- a. za zasadne stosowanie innego inhibitora TNF alfa w sytuacjach: alergii, działań niepożądanych, które mogą nie występować przy stosowaniu innego niż dotychczas stosowany inhibitora TNF alfa oraz przy nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie,
- b. za niezasadne stosowanie inhibitora TNF alfa po niepowodzeniu terapii tocilizumabem,
- c. za niezasadne stosowanie adalimumabu, etanerceptu, tocilizumabu z syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby innymi niż metotreksat, tj. sulfasalazyną.

#### **Uzasadnienie**

##### *Ad. 1. a.*

*Dostępne dowody naukowe (przeglądy systematyczne), wytyczne praktyki klinicznej wydane przez EULAR (2013) i ACR (2012) oraz rekomendacje kliniczne świadczą o fakcie, że pacjenci mogą uzyskać korzyść z przełączenia na inny TNF alfa po niepowodzeniu leczenia TNF alfa.*

##### *Ad. 1. b.*

*Nie odnaleziono dowodów naukowych odnoszących się do zastosowania inhibitora TNF alfa po niepowodzeniu terapii tocilizumabem.*

##### *Ad. 1. c.*

*Nie odnaleziono dowodów naukowych odnoszących się do zastosowania rytuksymabu po niepowodzeniu terapii tocilizumabem.*

##### *Ad. 1. d.*

*Nie odnaleziono dowodów naukowych odnoszących się do zastosowania inhibitora TNF alfa po niepowodzeniu terapii tocilizumabem.*

*Rekomendacja NICE 2012 zaleca stosowanie tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem jako opcję leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, jeżeli nieskuteczne okazało się leczenie jednym lub więcej inhibitorami TNF alfa i rytuksymabem.*

*Odnaleziono jeden przegląd systematyczny zawierający informacje na temat stosowania tocilizumabu po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem. Pacjenci leczeni tocilizumabem po niepowodzeniu terapii dwoma lub większą liczbą syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby (sDMARD), 1 lekiem*

z grupy TNF alfa i rytuksymabem osiągnęli odpowiedź (wg EULAR) dobrą u 49% chorych i umiarkowaną u 20% chorych.

Ad. 1. e.

Sulfasalazynę i leflunomid stosuje się w RZS w dwóch przypadkach: zamiast metotreksatu jeśli nie można go podawać, lub razem z metotreksatem jako terapię złożoną. Przy braku skuteczności, jako następną linię leczenia zaleca się w pierwszym przypadku monoterapię jednym z leków bDMARD (biologic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs), a w drugim - podawanie jednego z leków bDMARD razem z metotreksatem. W piśmiennictwie medycznym nie znaleziono danych dotyczących stosowania w chorobach reumatycznych inhibitorów TNF alfa razem z innymi niż metotreksat lekami csDMARD (classic synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs).

Ad. 2. a.

Brak jest dowodów naukowych dotyczących skuteczności stosowanie inhibitora TNF alfa, po niepowodzeniu terapii innym inhibitorem TNF alfa. Z dostępnych 8 rekomendacji, tylko American College of Rheumatology ACR 2013 wskazuje na możliwość zastosowania inhibitora TNF alfa po niepowodzeniu terapii innym inhibitorem TNF alfa w MIZS.

Jedyny dostępny przegląd systematyczny (Simonini 2014), opierając się na badaniach obserwacyjnych, wskazuje na możliwość stosowania innego anty TNF alfa w MIZS z zapaleniem błony naczyniowej oka, u których nie można utrzymać remisji dotychczas stosowanym lekiem hamującym TNF alfa. Jego autorzy uważają, że konieczne jest przeprowadzenie badań RCT dotyczących tego problemu.

Ryzyko działań niepożądanych oraz krótkotrwałość obserwacji dotyczących leków hamujących TNF alfa w aspekcie ich możliwego działania karcynogennego przemawiają za zachowaniem dużej ostrożności w ich stosowaniu off-label w przedmiotowych wskazaniach zwłaszcza u dzieci i młodzieży.

Ad. 2. b.

Brak jest dowodów naukowych dotyczących skuteczności stosowania inhibitora TNF alfa, po niepowodzeniu terapii tocilizumabem w MIZS. Tylko wytyczne ACR 2013 wskazują na możliwość stosowania inhibitorów TNF alfa po uprzednim leczeniu tocilizumabem w przypadkach:

- terapii postaci układowej MIZS z aktywnymi cechami choroby układowej oraz różnym stopniem zapalenia błony maziowej, uwzględniając liczbę obrzękniętych stawów (AJC) oraz wielkość wskaźnika MD oraz,

- *terapii postaci układowej bez aktywnych cech choroby układowej oraz różnym stopniem zapalenia błony maziowej, uwzględniając liczbę zaatakowanych stawów.*

*Ad. 2. c.*

*W piśmiennictwie medycznym nie znaleziono danych dotyczących stosowania w chorobach reumatycznych inhibitorów TNF alfa razem z innymi niż metotreksat lekami csDMARD.*

#### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia, zawarte w piśmie PLA.4604.109.2015.35.DJ z dnia 30 czerwca 2015 r., uzupełnione pismem Ministra Zdrowia PLA.4604.109.2015.36.RS z dnia 7 lipca 2015 r., dotyczyło produktów leczniczych dostępnych w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia RZS, zawierających substancje czynne adalimumab, infliksymab, golimumab, certolizumab, etanercept, rytuksymab, tocilizumab, z uwzględnieniem projektu programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”.

.....  
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości

Prof. Rafał Suwiński

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.).

Wykorzystane źródła danych:

1. Projekt programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” dołączony do pisma Ministra Zdrowia PLA.4604.109.2015.36.RS z dnia 7 lipca 2015 r.
2. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, Raport nr: AOTMiT-BOR-434-7/2015, „Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów”, Warszawa, lipiec 2015 r.
3. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, Raport nr: AOTMiT-OT-434-10/2015, „Leki: adalimumab, infliksymab, golimumab, certolizumab, etanercept, rytuksymab, tocilizumab dostępne w ramach programu lekowego dotyczącego m.in. reumatoidalnego zapalenia stawów”, Warszawa, 10 lipiec 2015 r.