



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**MabThera (rituximab) we wskazaniu
toczeń rumieniowaty układowy z zajęciem narządów
(ICD-10: M32.1)**

Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych

nr OT.422.95.2019

Data ukończenia: 13 listopada 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Roche).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Roche) 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 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Roche).

Wykaz wybranych skrótów

AE	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BEL	belimumab
BILAG	skala aktywności toczenia rumieniowatego układuowego (ang. The British Isles Lupus Assessment Group)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CR	odpowiedź całkowita (ang. complete response)
CYC	cyklofosfamid
CZN	cena zbytu netto
DP	progresja choroby (ang. Disease Progression)
EAN	europejski kod towarowy (ang. european article number)
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. European Free Trade Association)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GKS	glikokortykosteroidy
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
IS	wynik istotny statystycznie (ang. Statistically Significant)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LN	toczniowe zapalenie nerek (ang. lupus nephritis)
MMF	mykofenolan mofetylu
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	liczebność grupy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OR	iloraz szans (ang. Odds Ratio)
ORR	obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ang. objective response rate)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PD	choroba postępująca (ang. progressive disease)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival)
PLC	placebo
PR	odpowiedź częściowa (ang. partial response)
RB	korzyść względna (ang. Relative Benefit)
RCT	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją(ang. randomized controlled trial)
RD	bezwzględna różnica ryzyka (ang. Risk Difference)
RP/RK	Rada Przejrzystości/Rada Konsultacyjna
RR	ryzyko względne (ang. Relative Risk, Risk Ratio)

RTX	rytuksymab
SD	stabilizacja choroby(ang. Stable Disease)
SLE	toczeń rumieniowaty układowy (ang. Systemic Lupus Erythematosus)
SLEDAI	wskaźnik aktywności choroby w toczeniu rumieniowatym układowym (ang. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art.2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TRU	toczeń rumieniowaty układowy
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Podsumowanie	7
3. Przedmiot i historia zlecenia	10
4. Problem decyzyjny	11
4.1 Problem zdrowotny.....	11
4.2 Technologia wnioskowana	13
4.2.1 Charakterystyka wnioskowanej technologii	13
4.2.2 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	13
5. Istotność stanu klinicznego	14
6. Skuteczność kliniczna i praktyczna	16
6.1 Przegląd Agencji	16
6.1.1 Opis metodyki przeglądu	16
6.1.2 Opis badań włączonych do przeglądu	17
6.2 Wyniki badań włączonych do przeglądu	19
6.2.1 Analiza skuteczności	19
6.2.2 Bezpieczeństwo stosowania.....	22
6.2.3 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	24
7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	27
8. Konkurencyjność cenowa	28
9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	30
10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	31
11. Piśmiennictwo	34
12. Załączniki.....	35
13.1 Strategie wyszukiwania publikacji	35

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

25.10.2019 r., PLD.46434.5809.2019.1.AB

Wnioskowana technologia:

Produkt leczniczy:

- MabThera (rituximab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10 mg/ml (4 fiolki à 50 ml),

Wnioskowane wskazanie:

- Toczeń rumieniowaty układowy z zajęciem narządów (ICD-10: M32.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz.U. z 2000 r. nr 114 poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. nr 98 poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
- art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu

Wartość netto wnioskowanej terapii:

- Wartość terapii we wniosku podana brutto: ██████████ brutto.)

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu MabThera (rituximab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10 mg/ml (4 fiołki à 50 ml), we wskazaniu: toczeń rumieniowaty układowy z zajęciem narządów (ICD-10: M32.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Technologia lekowa, o której mowa powyżej, nie była dotychczas oceniana przez Agencję.

Problem zdrowotny

Toczeń rumieniowaty układowy (ang. systemic lupus erythematosus - SLE) to choroba autoimmunologiczna rozwijająca się wskutek złożonych zaburzeń

Częstość występowania w populacji rasy białej wynosi 20-50/100 000. Zapadalność szacuje się na 3-5/100 000 osób rocznie. Kobiety chorują 6-10-krotnie częściej niż mężczyźni.

Choroba może rozpoczynać się skąpymi objawami. Często dominują objawy ogólne lub ograniczone do jednego układu bądź narządu.

SLE ma bardzo zróżnicowane nasilenie, przebiega z zaostrzeniami i remisjami, obejmuje wiele tkanek i narządów. Z reguły objawy narządowe i nieprawidłowości w badaniach pomocniczych, które dominowały na początku choroby, występują również w późniejszym okresie. Przez dłuższy czas mogą więc dominować objawy ze strony jednego narządu, nadające chorobie charakterystyczną postać, np. skórno-stawową, nerkową, neuropsychiatryczną, hematologiczną.

W celu ustalenia właściwej strategii postępowania terapeutycznego konieczna jest ocena aktywności choroby. Aktywność choroby określa się za pomocą danych klinicznych i laboratoryjnych przy zastosowaniu min skali SLEDAI i BILAG.

Istotność stanu klinicznego

W opinii ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, skutki następstw choroby, której dotyczy zlecenie MZ obejmują: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekłą chorobę oraz obniżenie jakości życia. Szczegóły dotyczące wpływu na jakość życia pacjentów przedstawiono w rozdz. 5. niniejszego opracowania.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Odnaleziono dwa badania RCT dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa rytuksymabu (RTX) względem placebo. Badanie EXPLORER (Merrill 2010) dotyczyło leczenia tocznia rumieniowatego układowego (SLE) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, badanie LUNAR (Rovin 2012) dotyczyło leczenia pacjentów z proliferacyjną nefropatią toczniową (LN).

Ponadto włączono 3 przeglądy systematyczne z metaanalizą: Lan 2012, Alshaiki 2018 oraz Duxbury 2012, w których przedstawiono wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa RTX w leczeniu tocznia rumieniowatego układowego (SLE) (w tym nefropatii toczniowej).

Badanie EXPLORER

Zgodnie z wynikami badania RCT w 52 tygodniu nie odnotowano żadnej różnicy dla całkowitych odpowiedzi klinicznych lub częściowych odpowiedzi klinicznych między grupą rytuksymabu (12,4% z CR, a 17,2% z PR), a grupą placebo (15,9% z CR, a 12,5% z PR) w stosunku do ogólnego odsetka odpowiedzi (29,6% vs. 28,4%).

Średni spadek punktacji w skali BILAG po 52 tygodniach obserwacji, względem wartości początkowej wyniósł dla RTX -5,9 (SD 4,5) oraz -5,8 (SD 4,0) dla PLC (p=0,8092).

Badanie LUNAR

Zgodnie z wynikami badania RCT LUNAR w 52 tygodniu wskaźniki ogólnej odpowiedzi nerek (CRR+ PRR) nie różniły się statystycznie między grupami RTX i PLC. CRR wyniósł odpowiednio 26,4% i 30,6% w grupach RTX i PLC. Wskaźnik PRR wyniósł znacząco więcej w grupie badanej, niż kontrolnej, odpowiednio 30,6% i 15,3%. Ogólny odsetek odpowiedzi nerek na leczenie wyniósł odpowiednio 56,9% w grupie dla rytuksymabu i 45,8% w grupie placebo.

W przypadku drugorzędowych punktów końcowych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami placebo i rytuksymabu.

Średni spadek punktacji w skali BILAG po 52 tygodniach obserwacji, względem wartości początkowej wyniósł dla RTX -8,5 (SD 7,8) oraz -8,6 (SD 5,14) dla PLC (p=0,93).

Przeglądy systematyczne z metaanalizą

Lan 2012

U 65,9 % pacjentów osiągnięto częściową lub całkowitą remisję (w tym 25,2% częściową remisję, 33,3% całkowitą remisję). Wynik metaanalizy wskazuje, że leczenie RTX miało znaczący wpływ na zmianę aktywności choroby w skali BILAG w porównaniu do wartości wyjściowych ($p < 0,00001$). Jednocześnie leczenie RTX miało znaczący wpływ na zmianę aktywności choroby w skali SLEDAI w porównaniu do wartości wyjściowych ($p < 0,00001$).

Alshaiki 2018

Ogólna odpowiedź na leczenie wśród pacjentów wyniosła 72% (w tym u 70% z LN i 73% z SLE). Odsetki CR wyniosły 51% u pacjentów z LN, 90% u pacjentów z NPSLE i 46% u pacjentów ze SLE, łączny odsetek całkowitych odpowiedzi wyniósł 49%. Łączny odsetek pacjentów z PR na RTX wyniósł 27% i 34% odpowiednio dla LN i SLE, przy ogólnym odsetku częściowej odpowiedzi wynoszącym 32%.

Odnotowano istotny statystycznie spadek w aktywności choroby w skali BILAG zarówno w LN (średnia różnica = -10; 95% CI [-4,37 do -15,63]; $p < 0,001$) i SLE (średnia różnica = -10,16; 95% CI [-8,36 do -11,97]; $p < 0,001$). Średnia różnica dla ogólnego wyniku wyniosła -10,15; 95% CI [8,43 do -11,87]; $p < 0,001$.

Wynik SLEDAI znacząco spadł zarówno w LN (średnia różnica = -10,59; 95% CI [-9,40 do -11,78]; $p < 0,001$) i SLE (średnia różnica = -6,90; 95% CI [-4,17 do -9,63]; $p < 0,001$) pacjentów po terapii RTX. Średnia różnica dla ogólnego wyniku wyniosła -10; 95% CI [-8,91 do -11,09]; $p < 0,001$).

Duxbury 2012

Całkowitą odpowiedź na leczenie na podstawie skali BILAG uzyskało 46,7% pacjentów, częściową odpowiedź na leczenie 37,9% pacjentów, ogólną odpowiedź na leczenie 82,8% osób. Całkowitą odpowiedź na leczenie na podstawie skali SLEDAI uzyskało 56,6% pacjentów, częściową odpowiedź na leczenie 30,9% pacjentów, ogólną odpowiedź na leczenie 77,1% osób. W populacji z LN całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskało 36,1% pacjentów, częściową odpowiedź na leczenie 37,4% pacjentów, ogólną odpowiedź na leczenie 72,1%.

Bezpieczeństwo stosowania

Badanie EXPLORER

Częstotliwość występowania poważnych powikłań związanych z badanym lekiem, była podobna w grupach pacjentów otrzymujących placebo i rytuksymab (36,4% pacjentów otrzymujących placebo i 37,9% u pacjentów leczonych rytuksymbem).

Najczęstszymi zdarzeniami w grupie placebo były: zaburzenia ze strony układu nerwowego (13,6%), ogólne (10,2%), zaburzenia żołądkowo – jelitowe (10,2%). W grupie rytuksymabu zaś: zaburzenia żołądkowo – jelitowe (10,2%), zaburzenia ze strony układu nerwowego (14,2%), zaburzenia żołądkowo – jelitowe (14,2%), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (11,8%), i zaburzenia ogólne (10,7%).

Badanie LUNAR

Bezpieczeństwo stosowania: częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych była podobna w obu grupach. W grupie rytuksymabu częściej występowała neutropenia, leukopenia i niedociśnienie.

Zdarzenia niepożądane, w tym te, które mogły być związane z badaniem leku, występowały z podobną częstością w obu grupach leczenia. Neutropenia, leukopenia i niedociśnienie występowały częściej w grupie rytuksymabu.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego MabThera. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Konkurencyjność cenowa

Zgodnie ze złożonym wnioskiem koszt jednego cyklu (2 wlewy dożylnie po 1000 mg) terapii lekiem MabThera (4 fiołki po 50 ml, 10 mg/ml) wyniesie [REDAKTOWANE] brutto.

Na podstawie wytycznych klinicznych stwierdzono, że komparatorem dla rytuksymabu we wnioskowanym wskazaniu będzie stosowanie belimumabu. Należy jednak zaznaczyć, że belimumab jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim czynnym toczniowym zapaleniem nerek. W przypadku przeciwwskazań do stosowania belimumabu brak komparatora dla wnioskowanej terapii.

Na podstawie aktualnej listy refundacyjnej można oszacować, że koszt dla NFZ dwóch wlewów po 1000 mg leku MabThera wynosi 12 089,80 zł, a koszt takich samych dwóch wlewów najtańszego odpowiednika, leku Riximyo, wynosi 10 875,08 zł. Podania realizuje się w dwutygodniowym odstępie, a po drugim podaniu następuje co najmniej 24-tygodniowa przerwa, zatem powyższe koszty odnoszą się do 26 tygodni terapii. Koszt 26-tygodniowej terapii lekiem Benlysta (belimumab) wynosi 36 672 zł. Koszt 13-tygodniowej terapii lekiem Benlysta wynosi 22 920,00 zł. Powyższe oszacowania nie uwzględniają ewentualnych RSS.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Przyjmując częstości występowania toczenia rumieniowatego układowego na 20-50/100 000 (Szczeklik 2018) można oszacować, że zgodnie z opinią dr n. med. Dankiewicz-Fares od 38 do 288 pacjentów będzie stosować rytuksymab.

Koszty NFZ oszacowane na podstawie złożonego wniosku wynoszą [REDAKTOWANE] dla 26 tygodni terapii i [REDAKTOWANE] dla 52 tygodni terapii. Te same koszty oszacowane na podstawie listy refundacyjnej wynoszą odpowiednio 0,46-3,48 mln zł i 0,93-6,97 mln zł dla leku MabThera oraz 0,42-3,13 mln zł i 0,84-6,27 mln zł dla leku Riximyo. Koszty leku Benlysta wynoszą 0,88-6,60 mln zł dla 13 tygodni terapii, 1,41-10,56 mln zł dla 26 tygodni terapii oraz 2,64-19,81 mln zł dla 52 tygodni terapii. Powyższe oszacowania nie uwzględniają ewentualnych RSS.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne (EULAR i BSR), dotyczące leczenia toczenia rumieniowatego układowego (SLE). Zgodnie z którymi w przypadku postaci SLE odpornej na inne leki immunosupresyjne powinno się rozważyć stosowanie rytuksymabu lub belimumabu.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 25.10.2019 r., znak PLD.46434.5809.2019.1.AB Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- MabThera (rituximab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10 mg/ml (4 fiołki à 50 ml),

we wskazaniu: toczeń rumieniowaty układowy z zajęciem narządów (ICD-10: M32.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Zgodnie z dodatkowymi uwagami dot. Zlecenia MZ wnioskowana terapia dotyczy leczenia pacjenta z toczniem rumieniowatym układowym (SLE)/zespołem Sjogrena, zapaleniem naczyń związanych z IgA, chorobą Hashimoto, od września w związku z zaostrzeniem SLE – kłębuszkowym zapaleniem nerek – zespół nerczycowy. Wcześniejsze leczenie obejmowało: sterydy, mykofenolan mofetilu, cyklofosfamid.

Produkt leczniczy MabThera nie był oceniany w Agencji ww. wskazaniu.

4. Problem decyzyjny

4.1 Problem zdrowotny

Definicja problemu zdrowotnego

ICD-10: M32.1 – toczeń rumieniowaty układowy z zajęciem narządów

Toczeń rumieniowaty układowy (ang. systemic lupus erythematosus - SLE) to choroba autoimmunologiczna rozwijająca się wskutek złożonych zaburzeń układu odpornościowego, prowadzących do przewlekłego procesu zapalnego w wielu tkankach i narządach.

Źródło: Szczeklik 2018

Epidemiologia

Częstość występowania w populacji rasy białej wynosi 20-50/100 000. Zapadalność szacuje się na 3-5/100 000 osób rocznie. Kobiety chorują 6-10-krotnie częściej niż mężczyźni. Największa zapadalność dotyczy kobiet w wieku prokreacyjnym. Blisko 2/3 zachorowań występuje między 16. a 55. rż.

Źródło: Szczeklik 2018

Etiologia i patogeneza

Etiologia jest nieznana. Istotną rolę przypisuje się:

- 1) czynnikiem genetycznym – w 14-57% przypadków choroba rozwija się u obojga bliźnięt jednojajowych. Ponad 25% dzieci matek chorujących na SLE ma przeciwciała przeciwjądrowe (ANA) we krwi;
- 2) czynnikiem hormonalnym – znaczna przewaga kobiet w okresie prokreacyjnym wśród chorych na SLE wskazuje na udział hormonów płciowych. O ile stosunek liczby chorych płci żeńskiej i płci męskiej w okresie dziecięcym wynosi 3:1, to w wieku prokreacyjnym wynosi już 10-15:1. Także stosowanie dosutnych środków antykoncepcyjnych lub estrogenowej terapii zastępczej i endometrioza zwiększają ryzyko wystąpienia SLE;
- 3) czynnikiem środowiskowym – ekspozycja na światło słoneczne może wywoływać zmian skórnych i innych objawów choroby. Przypuszcza się, że przewlekłe zakażenia wirusowe (np. retowirusami, wirusami Epsteina i Barr) odgrywają rolę w zapoczątkowaniu i podtrzymywaniu SLE. Pewną rolę odrywa także palenie papierosów i narażenie na substancje chemiczne, w tym związki krzemu i leki;
- 4) złożonym zaburzeniem immunologicznym – zaburzona czynność układu immunologicznego oraz procesów apoptozy, przy istotnym współdziałaniu interferonów typu 1 (m.in. IFN-alfa i IFN-beta prowadzi do powstania autoreaktywnych limfocytów T oraz wytwarzania przez limfocyty B autoprzeciwciał o dużej swoistości. Cechą charakterystyczną jest wytwarzanie różnych ANA oraz obecność ich krążących kompleksów z antygenami rozpuszczalnymi.

Źródło: Szczeklik 2018

Obraz kliniczny

Choroba może rozpoczynać się skąpyimi objawami. Często dominują objawy ogólne lub ograniczone do jednego układu bądź narządu.

1. **Objawy ogólne** (u 50-100% chorych) – osłabienie i łatwa męczliwość, stan podgorączkowy lub gorączka, utrata masy ciała. Do wystąpienia tych objawów może się też przyczyniać: depresja, niedokrwistość, miopatia spowodowana przewlekłym przyjmowaniem glikokortykosteroidów (GKS) i zakażenia.
2. **Zmiany skórne i w błonach śluzowych** (u 85% chorych): ostra skórna postać tocznia rumieniowatego, podostra postać tocznia rumieniowatego, przewlekła postać skórna tocznia rumieniowatego – toczeń krążkowy, inne nieswoiste zmiany skórne, zmiany pochodzenia naczyniowego.
3. **Zmiany w układzie ruchu**: ból stawów i/lub mięśni (u >1/3 chorych); objawy zapalenia stawów i/lub mięśni (rzadko); objawy zapalenia ścięgien i pochewek ścięgien; zmiany kostne (osteoporoza; jałowa martwica kości).
4. **Zmiany w nerkach**: nefropatia toczniowa (ang. lupus nephritis – LN) rozwija się u ok. 50% chorych, głównie w skutek odkładania się kompleksów immunologicznych w nerkach. Może przebiegać jako kłębuszkowe zapalenie nerek, często z zespołem nerczycowym i/lub postępującym zmniejszeniem GFR
5. **Zmiany w układzie oddechowym**: suche lub wysiękowe zapalenie opłucnej, rozlane krwawienie pęcherzykowe, przewlekłe śródmiąższowe włóknienie płuc, nadciśnienie płucne, rzadko ostre limfocytowe śródmiąższowe zapalenie płuc, powikłania leczenia immunosupresyjnego (infekcyjne zapalenie płuc, zmiany śródmiąższowe wywoływane przez cyklofosfamid i metotreksat).

6. **Zmiany w układzie krążenia:** wysiękowe zapalenie osierdzia, zmiany zastawkowe z umiarkowaną dysfunkcją zastawek oraz nieinfekcyjne zapalenie wsierdzia, zapalenie mięśnia sercowego (rzadko), nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa.
7. **Zmiany w układzie nerwowym:** toczeń neuropsychiatryczny.
8. **Objawy hematologiczne:** powiększenie węzłów chłonnych, powiększenie śledziony, wtórna zakrzepowa płamica małopłytkowa.
9. **Zmiany w układzie pokarmowym:** (u 25-40% chorych): zaburzenia połykania, ból brzucha, czasem z nudnościami i wymiotami, powiększenie wątroby (u 50% chorych).

Źródło: Szczeklik 2018

Przebieg naturalny

SLE ma bardzo zróżnicowane nasilenie, przebiega z zaostrzeniami i remisjami, obejmuje wiele tkanek i narządów. Z reguły objawy narządowe i nieprawidłowości w badaniach pomocniczych, które dominowały na początku choroby, występują również w późniejszym okresie. Przez dłuższy czas mogą więc dominować objawy ze strony jednego narządu, nadające chorobie charakterystyczną postać, np. skórno-stawową, nerkową, neuropsychiatryczną, hematologiczną. Jednak w miarę rozwoju choroby zwykle dołączają się (przejściowo lub na stałe) nowe objawy. U 10-40% chorych dochodzi do długotrwałych (>1 rok) remisji lub okresów bez zaostrzeń choroby. U ~70% chorych pomimo osiągnięcia wstępnej remisji lub małej aktywności choroby dochodzi do zaostrzenia, a u 17-38% ma ono ciężki przebieg. U ludzi starszych SLE przebiega nieco łagodniej.

Źródło: Szczeklik 2018

Rokowanie

Przy właściwym rozpoznaniu i leczeniu 10 lat przeżywa ~80% chorych, a 20 lat – 65%. Jednak u ponad połowy chorych dochodzi do trwałego uszkodzenia narządów. Progresa uszkodzeń narządowych zależy w znacznym stopniu od obecności nadciśnienia tętniczego i stosowania GKS, korzystnie wpływa natomiast stosowanie hydroksychlorochiny. Rokowanie nie jest gorsze u chorych z toczniowym zapaleniem nerek; pomimo leczenia u 20% chorych rozwija się schyłkowa niewydolność nerek. Nawroty SLE w nerce przeszczepionej zdarzają się wyjątkowo rzadko (2%). Umieralność wśród chorych na SLE jest 3 razy większa niż w populacji ogólnej. Przyczyną zgonu we wczesnym okresie choroby są najczęściej zakażenia oraz ciężkie zmiany narządowe (zajęcie OUN, układu sercowo-naczyniowego, ostre toczniowe zapalenie płuc, ciężka nefropatia), a później – powikłania leczenia (zakażenia), następstwa przyspieszonej miażdżycy oraz zakrzepica.

Źródło: Szczeklik 2018

Ocena aktywności choroby

W celu ustalenia właściwej strategii postępowania terapeutycznego konieczna jest ocena aktywności choroby. Aktywność choroby określa się za pomocą danych klinicznych i laboratoryjnych przy zastosowaniu min skali SLEDAI i BILAG.

Tabela 1. Skale aktywności choroby

Nazwa skali	Opis skali										
BILAG (The British Isles Lupus Assessment Group)	Jest to skala aktywności pozwalająca na ocenę aktywności choroby w momencie rozpoznania i śledzenie jej zmian w czasie. Skala aktywności choroby BILAG została sklasyfikowana wg 9 systemów. Aktywność choroby jest podzielona na pięć poziomów: Grade A - bardzo aktywna, Grade B - umiarkowana, Grade C - łagodna, Grade D - stabilna oraz Grade E – nie występuje. Normalnie całkowity wynik nie jest liczony. Jednak skala BILAG może być przekształcona na skalę aktywności choroby przez przypisanie odpowiednich punktów do poziomów: A= 9, B= 3, C= 1, D= 0, E =0, co w sumie daje wynik 72.										
SLEDAI (ang. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)	Ocena aktywności choroby: <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th>Punkty</th> <th>Aktywność choroby wg skali SLEDAI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Po 8 pkt</td> <td>Drgawki; psychozy; organiczny zespół mózgowy; zaburzenia widzenia; zajęcie nerwów czaszkowych; ból głowy; incydenty naczyniowo-mózgowe; zapalenie naczyń</td> </tr> <tr> <td>Po 4 pkt</td> <td>Zapalenie stawów; zapalenie mięśni; wałeczki w osadzie moczu; krwimocz; białkomocz</td> </tr> <tr> <td>Po 2 pkt</td> <td>Wysypka; wypadanie włosów; owrzodzenia błony śluzowej; zapalenie opłucnej; zapalenie osierdzia; niska aktywność dopełniacza; zwiększenie ilości anty-nDNA</td> </tr> <tr> <td>Po 1 pkt</td> <td>Gorączka; trombocytopenia; leukopenia</td> </tr> </tbody> </table> <p>Za wysoką aktywnością SLE przemawia uzyskanie, co najmniej 25 punktów w skali SLEDAI</p>	Punkty	Aktywność choroby wg skali SLEDAI	Po 8 pkt	Drgawki; psychozy; organiczny zespół mózgowy; zaburzenia widzenia; zajęcie nerwów czaszkowych; ból głowy; incydenty naczyniowo-mózgowe; zapalenie naczyń	Po 4 pkt	Zapalenie stawów; zapalenie mięśni; wałeczki w osadzie moczu; krwimocz; białkomocz	Po 2 pkt	Wysypka; wypadanie włosów; owrzodzenia błony śluzowej; zapalenie opłucnej; zapalenie osierdzia; niska aktywność dopełniacza; zwiększenie ilości anty-nDNA	Po 1 pkt	Gorączka; trombocytopenia; leukopenia
Punkty	Aktywność choroby wg skali SLEDAI										
Po 8 pkt	Drgawki; psychozy; organiczny zespół mózgowy; zaburzenia widzenia; zajęcie nerwów czaszkowych; ból głowy; incydenty naczyniowo-mózgowe; zapalenie naczyń										
Po 4 pkt	Zapalenie stawów; zapalenie mięśni; wałeczki w osadzie moczu; krwimocz; białkomocz										
Po 2 pkt	Wysypka; wypadanie włosów; owrzodzenia błony śluzowej; zapalenie opłucnej; zapalenie osierdzia; niska aktywność dopełniacza; zwiększenie ilości anty-nDNA										
Po 1 pkt	Gorączka; trombocytopenia; leukopenia										

Źródło: AOTM-OT-4351-6/2013

4.2 Technologia wnioskowana

4.2.1 Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	MabThera, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiolka 50ml, kod EAN 5909990418824
Kod ATC	L01XC02 – leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
Substancja czynna	rytuksymab
Wnioskowane wskazanie	Toczeń tumieniowaty układowy z zajęciem narządów (ICD-10: M32.1)
Dawkowanie	2 × wlew dożylny po 1000 mg
Droga podania	dożylna
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	1 cykl
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Rytuksymab wiąże się swoiście z przez błonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w >95% przypadków wszystkich chłoniaków nieziarniczych (NHL) z komórek B. Antygen CD20 występuje zarówno na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B, lecz nie występuje na hematopoetycznych komórkach pnia, na wczesnych limfocytach pro-B, na prawidłowych komórkach plazmatycznych, ani na komórkach innych zdrowych tkanek. Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest złączany z jej powierzchni. CD20 nie występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała. Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i poprzez domenę Fc uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Do prawdopodobnych mechanizmów lizy komórek należy cytotoxyczność zależna od układu dopełniacza (CDC), związana z przyłączeniem składnika C1q, oraz cytotoxyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ADCC), której mediatorami jest jeden lub kilka rodzajów receptorów Fcγ, znajdujących się na powierzchni granulocytów, makrofagów i limfocytów NK. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygeny CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.

Dodatkowe uwagi:

Zgodnie ze zleceniem MZ, wnioskowana terapia dotyczy leczenia pacjenta z toczniem rumieniowatym układowym (SLE)/zespół Sjogrena, zapalenie naczyń związanych z IgA, choroba Hashimoto, od września w związku z zaostrzeniem SLE – kłębuszkowe zapalenie nerek – zespół nerczycowy. Leczenie: sterydy, mykofenolan mofetilu, cyklofosfamid.

Źródło: ChPL MabThera, zlecenie MZ

4.2.2 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pierwsze dopuszczenie do obrotu: 2 czerwca 1998 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 czerwca 2008
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt MabThera stosuje się u dorosłych w następujących wskazaniach: <ul style="list-style-type: none"> • Chłoniaki nieziarnicze; • Przewlekła białaczka limfocytowa; • Reumatoidalne zapalenie stawów; • Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń; • Pęcherzyca zwykła.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Podmiot odpowiedzialny zobowiązany jest do przekładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu.

Źródło: ChPL MabThera.

5. Istotność stanu klinicznego

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją

Tabela 4. Istotność wnioskowanej technologii medycznej

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko KK w dziedzinie reumatologii	Dr n. med. Iwona Dankiewicz – Fares KW w dziedzinie reumatologii
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia		
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	x	x
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	x	x
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość		

Tabela 5. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia¹

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko KK w dziedzinie reumatologii	Dr n. med. Iwona Dankiewicz – Fares KW w dziedzinie reumatologii
Przedwczesny zgon	X	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X	X
Niezdolność do pracy	X	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X	X
Obniżenie jakości życia	X	X

Jakość życia pacjentów przed leczeniem

Tabela 6. Jakość życia pacjentów przed leczeniem

Stan pacjenta	Prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko KK w dziedzinie reumatologii	Dr n. med. Iwona Dankiewicz – Fares KW w dziedzinie reumatologii
Zdolność poruszania się	Jakieś problemy z chodzeniem	Jakieś problemy z chodzeniem
Samoopieka	Jakieś problemy z samoopieką	Jakieś problemy z samoopieką
Zwykłe czynności	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności
Ból / dyskomfort	Umiarkowany ból lub dyskomfort	Umiarkowany ból lub dyskomfort
Niepokój / przygnębienie	Umiarkowany niepokój lub przygnębienie	Umiarkowany niepokój lub przygnębienie

Jakość życia pacjentów po leczeniu

Tabela 7. Jakość życia pacjentów po leczeniu

Stan pacjenta	Prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko KK w dziedzinie reumatologii	Dr n. med. Iwona Dankiewicz – Fares KW w dziedzinie reumatologii
Zdolność poruszania się	Jakieś problemy z chodzeniem	Brak problemów z chodzeniem
Samoopieka	Jakieś problemy z samoopieką	Brak problemów z samoopieką
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności
Ból / dyskomfort	Brak odczuwania bólu lub dyskomfortu	Brak odczuwania bólu lub dyskomfortu

¹Wg Ustawy o świadczeniach

Stan pacjenta	Prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko KK w dziedzinie reumatologii	Dr n. med. Iwona Dankiewicz – Fares KW w dziedzinie reumatologii
Niepokój / przygnębiecie	Brak niepokoju lub przygnębiecia	Brak niepokoju lub przygnębiecia

6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

6.1 Przegląd Agencji

6.1.1 Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących zastosowania rytuksymabu w leczeniu toczenia rumieniowatego układowego (SLE) dokonano przeszukiwania w bazach informacji medycznej *The Cochrane Library*, Embase via Ovid i Medline via PubMed. Przeszukiwano też referencje bibliograficzne w odnalezionych publikacjach. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 04.11.2019 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13. *Załączniki*.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

Populacja: Osoby dorosłe (wiek ≥ 18 lat) z toczeniem rumieniowatym układowym (SLE)

Interwencja: rytuksymab (RTX)

Komparator: belimumab, placebo

Punkty końcowe: wykluczano badania, w których dostępne były jedynie wyniki badań laboratoryjnych

Typ badań:

- badania wtórne – przeglądy systematyczne RCT z metaanalizą lub bez,
- badania pierwotne – RCT, *quasi*-RCT, w przypadku braku badań wyższej jakości włączano badania obserwacyjne, wykluczano badania typu opis przypadku lub serii przypadków

Inne: włączano badania opublikowane w jęz. polskim i angielskim, opublikowane w postaci pełnego tekstu (wykluczano publikacje dostępne jedynie w formie abstraktu/posteru lub gdy nie był dostępny abstrakt)

Na podstawie odnalezionych wytycznych klinicznych jako komparator wskazano belimumab. Należy zaznaczyć, że zgodnie z ChPL Benlysta belimumab jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim czynnym toczniowym zapaleniem nerek. W przypadku przeciwwskazań do stosowania belimumabu brak komparatora dla wnioskowanej terapii.

Ograniczeniem niniejszego opracowania jest to, że wyszukiwania i selekcji abstraktów dokonała tylko jedna osoba.

Odnaleziono dwa badania RCT dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa rytuksymabu (RTX) względem placebo. Badanie EXPLORER (Merrill 2010) dotyczyło leczenia toczenia rumieniowatego układowego (SLE) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, badanie LUNAR (Rovin 2012) dotyczyło leczenia pacjentów z proliferacyjną nefropatią toczniową (LN).

Ponadto włączono 3 przeglądy systematyczne z metaanalizą: Lan 2012, Alshaiki 2018 oraz Duxbury 2012, w których przedstawiono wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa RTX w leczeniu toczenia rumieniowatego układowego (SLE) (w tym nefropatii toczniowej).

6.1.2 Opis badań włączonych do przeglądu

Tabela 8. Charakterystyka badań RCT włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Lunar (Rovin 2012)</p> <p>Źródło finansowania: Genetech, Biogen</p>	<p>Badanie III fazy, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo</p> <p>Metodyka badania: pacjenci z toczniowym zapaleniem nerek przydzieleni losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej placebo lub rytuksymab.</p> <p>Okres obserwacji: styczeń 2006 r. – styczeń 2008 r.</p> <p>Interwencje: Rytuksymab 1000 mg dożylnie w dniach 1, 15, 168 i 182. Ponadto uczestnicy badania otrzymywali MMF, difenhydraminę, acetyaminofen i prednizon.</p> <p>Komparator: Placebo podawane dożylnie w dniach 1, 15, 168 i 182. Ponadto uczestnicy badania otrzymywali MMF, difenhydraminę, acetyaminofen i prednizon.</p> <p>Liczba ośrodków: 52 (Stany Zjednoczone, Ameryka Łacińska)</p> <p>Hipoteza: superiority</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • diagnoza SLE zgodnie z kryteriami American College of Rheumatology; • dodatni wywiad w kierunku przeciwciał przeciwiądrowych (ANA); • klasa III lub IV (\pm klasa V) toczniowego zapalenia nerek zgodnie z kryteriami Międzynarodowego Towarzystwa Nefrologicznego z 2003 r.; • biopsja nerek (w ciągu 12 miesięcy); • proteinuria, wskaźnik UPC (ang. urine protein:creatinine) > 1,0; • jeżeli biopsję wykonano przed badaniem przesiewowym, wymagany był również aktywny osad moczowy; • wiek 16-75 lat. <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z 50% stwardnieniem kłębuszkowym lub zwłóknieniem śródmiąższowym lub szacowanym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej (eGFR) wynoszącym 25ml/minutę/1,73 m²; <p>Liczebność grup (N=144): Rituximab N=72 Placebo N=72</p>	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CRR (complete renal response – całkowita odpowiedź nerkowa); • PRR (partial renal response – częściowa odpowiedź nerkowa); • NR (no response – brak odpowiedzi). <p>(ocena po 52 tygodniach).</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> • CRR (w 24 tyg.); • odsetek pacjentów, u których wyjściowe UPC>3, którzy uzyskali UPC<1 (ramy czasowe 52 tygodnie); • BILAG; • czas na uzyskanie CRR; • zmiana poziomu anty-dsDNA; • zmiany w układzie dopełniacza C3 i C4. • bezpieczeństwo
<p>EXPLORER (Merrill 2010)</p> <p>Źródło finansowania: Genetech</p>	<p>Badanie II/III fazy, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo</p> <p>Metodyka badania: Pacjenci z umiarkowanym do ciężkiej postaci TRU bez zajęcia nerek, przydzieleni losowo w stosunku 2:1 do otrzymania podawanego drogą dożylną rytuksymabu (2x1000mg) lub placebo na początku leczenia i ponownie po 6 miesiącach</p> <p>Okres obserwacji: 52 tygodnie</p> <p>Interwencje: Rytuksymab (2x1000mg) + prednizon (0,5mg/kg; 0,75mg/kg lub 1,0mg/kg) w oparciu o uprzednie stosowanie steroidów i ciężkość choroby w 1, 15, 168 i 182 dniu</p> <p>Komparator: placebo + prednizon w 1, 15, 168 i 182 dniu</p> <p>Hipoteza: superiority</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek 16-75 lat; • spełnienie 4 kryteriów ACR dla rozpoznania SLE; • pozytywny test na obecność przeciwciał przeciwiądrowych; • potwierdzona aktywność choroby w badaniu przesiewowym: 1 układ narządów z wynikiem BILAG A (ciężka aktywność choroby) lub 2 układy narządów z wynikiem BILAG B (umiarkowana aktywność choroby) • stałe stosowania jednego z leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem badania i możliwość kontynuacji jego stosowania. <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • toczень zagrażający układowi, narządowi lub jakiegokolwiek inne stany aktywne wymagające znacznego stosowania sterydów; • niedawno zakończone leczenie CYC lub inhibitorem kalcyneuryny (w ciągu 12 tygodni od badania przesiewowego) • historia raka lub ciężkiej, nawrotowej lub przewlekłej infekcji; • niekontrolowana choroba medyczna; • ciąża lub planowanie ciąży; 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie wg skali BILAG (British Isles Lupus Assessment Group). <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana punktacji w ocenie aktywności choroby wg skali BILAG po 52 tyg.; • Całkowita odpowiedź na leczenie; • Czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia choroby • jakość życia

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze leczenie za pomocą terapii celowanej na komórki B; poziom aminotransferazy alaninowej > 2,5 wyższy od górnej granicy; liczba płytek krwi < 10,000/μl; poziom kreatyniny w surowicy krwi > 2,5 mg/dl. <p><u>Liczebność grup (N=257):</u> Rituximab N=169; Placebo N=88</p>	

Jakość randomizowanych badań LUNAR ora EXPLORER oceniono wg Cochrane Handbook. W publikacji LUNAR, w związku z brakiem opisu procesu randomizacji, alokacji pacjentów do grup oraz niekopletności wyników (brak opisu utraty pacjentów z badania), ryzyko wystąpienia błędów systematycznych w tych obszarach określono jako niejasne. W publikacji EXPLORER, w związku z brakiem opisu procesu randomizacji i alokacji pacjentów do grup, ryzyko wystąpienia błędów systematycznych w tych obszarach określono jako niejasne. Nie zidentyfikowano ryzyka wystąpienia błędów systematycznych w pozostałych obszarach.

Tabela 9. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy skuteczności klinicznej

Badanie	Metodyka	Kryteria włączenia	Punkty końcowe
<p>Lan 2012</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak danych</p>	<p>Przeгляд systematyczny z meta-analizą obejmujący 2 badania RCT i 19 badań obserwacyjnych.</p> <p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa RTX w leczeniu toczenia rumieniowatego układowego (SLE).</p> <p>Meta-analizę przeprowadzono dla badań obserwacyjnych. Połączone zostały wyniki „przed” i „po” terapii RTX. Dane po terapii RTX zdefiniowano jako grupę badaną, a dane przed terapią określono jako grupę kontrolną.</p> <p>Do przeglądu włączono 2 badania RCT i 19 badań obserwacyjnych</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań do przeglądu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - badania RCT, badania kohortowe, kliniczno-kontrolne, serie przypadków (>5 przypadków); - badania, w których RTX zastosowano jako terapia indukcyjna dla SLE; - badania, w których przedstawiono niezbędne dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa; - badania, do których włączano pacjentów ze zdiagnozowanym SLE na podstawie kryteriów ACR (American College of Rheumatology) <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=611</p>	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedzi na leczenie, • zmiany w ocenie aktywności choroby wg skali BILAG (British Isles Lupus Assessment Group), SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), • wpływ na dawkę prednizonu, • wpływ na 24-godzinną ocenę poziomu białkomoczu.
<p>Alshaiqi 2018</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak zadeklarowanego konfliktu interesów</p>	<p>Przeгляд systematyczny z meta-analizą obejmujący 31 badań.</p> <p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa RTX w leczeniu toczenia rumieniowatego układowego (SLE), nefropatii toczniowej (LN) i toczenia neuropsychiatrycznego (NPSLE).</p> <p>Do przeglądu włączono 2 badania RCT, 16 badań retrospektywnych, 14 prospektywnych.</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań do przeglądu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - retrospektywne/prospektywne serie przypadków lub badania kontrolne, do których włączono co najmniej 10 pacjentów z SLE/ LN/NPSLE opornych na leczenie. - badania, w których przedstawiono wyniki oceny klinicznej w skali SLEDAI, BILAG, oceny czynności nerek. <p><u>Kryteria wykluczenia badań do przeglądu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - abstrakty, publikacje konferencyjne, plakaty, artykuły redakcyjne, opisy przypadków, przeglądy, publikacje w języku innym niż angielski. <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=866 z opornym SLE, N=223 z opornym LN, N=10 z NPSLE</p>	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ogólna, całkowita i częściowa odpowiedź na leczenie. <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiany w ocenie aktywności choroby wg skali BILAG (British Isles Lupus Assessment Group), SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index); • wpływ na dawkę prednizonu; • poziom białkomoczu.

Badanie	Metodyka	Kryteria włączenia	Punkty końcowe
Duxbury 2012 <u>Konflikt interesów:</u> 1 z 3 autorów zadeklarował konflikt interesów (współpraca z Roche i Glaxo-Smith Kline)	Przegląd systematyczny z meta-analizą obejmujący 30 badań. Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa RTX w leczeniu toczenia rumieniowatego układowego (SLE). Do przeglądu włączono 2 badania RCT i 28 badań retrospektywnych, prospektywnych, serii przypadków, badań kliniczno kontrolnych i otwartych badań z randomizacją.	<u>Kryteria włączenia badań do przeglądu:</u> - badania RCT, badania kontrolne, serie przypadków dla co najmniej 10 pacjentów. <u>Kryteria wykluczenia badań do przeglądu:</u> - przeglądy, komentarze eksperów, serie przypadków dla mniej niż 10 osób, badania na populacji pediatrycznej, wyniki badań inne niż kliniczne, abstrakty.	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedzi na leczenie wg skali BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) oraz SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)

Ocena jakości metaanaliz:

Włączone przeglądy sytematyczne z metaanalizą oceniono pod kątem spełniania kryteriów Cook. Publikacje Lan 2012 oraz Duxbury 2012 oceniono na 5/5 punktów, natomiast publikacje Alshaiki 2018 na 4/5 punktów, ze względu na brak krytycznej oceny wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy.

W przeglądach zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- do przeglądów włączono tylko 2 badania RCT, które ze względu na dużą heterogeniczność z badaniami obserwacyjnymi nie zostały włączone do metaanaliz;
- część z włączonych badań było przeprowadzone na małej grupie pacjentów;
- pośród włączonych badań występuje heterogeniczność, która dotyczy min. zróżnicowanego okresu obserwacji różnych schematów dawkowania RTX oraz dodatkowego stosowania w skojarzeniu innych leków oraz ich poziomu dawkowania.

6.2 Wyniki badań włączonych do przeglądu

6.2.1 Analiza skuteczności

6.2.1.1 Badania RCT

Badanie RCT LUNAR

Zgodnie z wynikami badania w 52 tygodniu wskaźniki ogólnej odpowiedzi nerek (CRR+PRR) nie różnił się statystycznie między grupami RTX i PLC (P= 0,55). CRR wyniósł odpowiednio 26,4% i 30,6% w grupach RTX i PLC. Wskaźnik PRR wynosił znacząco więcej w grupie badanej, niż kontrolnej, odpowiednio 30,6% i 15,3%. Ogólny odsetek odpowiedzi nerek na leczenie wynosił odpowiednio 56,9% w grupie dla rytuksymabu i 45,8% w grupie placebo (P = 0.18).

Tabela 10. Odpowiedź nerkowa po 52 tygodniach

Punkt końcowy	RTX n/72 (%)	PLC n/72 (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Ogólny RR (CRR+PRR)	41 (56,95)	33 (45,8)	1,24 (0,90; 1,71)	0,11 (-0,05; 0,27)
CRR*	19 (26,4)	22 (30,6)	0,86 (0,51; 1,45)	-0,04 (-0,19; 0,11)
PRR	22 (30,6)	11 (15,3)	2,00 (1,05; 3,82)	0,15 (0,02; 0,29)
NR	31 (43,1)	39 (54,2)	0,79 (0,57; 1,12)	-0,11 (-0,27; 0,05)

* Criteria for a CRR included the following: normal serum creatinine level if it was abnormal at baseline, or a serum creatinine level of $\leq 115\%$ of baseline if it was normal at baseline; inactive urinary sediment (≤ 5 RBCs/hpf and absence of RBC casts); and UPC ratio ≤ 0.5 . Patients who achieved PRR, but not CRR, met the following criteria: serum creatinine level $\leq 115\%$ of baseline; RBCs/hpf $\leq 50\%$ above baseline and no RBC casts; and at least a 50% decrease in the UPC ratio to ≤ 1.0 (if the baseline UPC ratio was ≤ 3.0) or to ≤ 3.0 (if the baseline UPC ratio was ≤ 3.0).

Spośród osób z PRR, 7 (32%) z 22 pacjentów w grupie rytuksymabu i tylko 1 (9%) z 11 pacjentów w grupie placebo uzyskało pełną odpowiedź w odniesieniu do białkomoczu. Pozostałe elementy odpowiedzi były niewystarczające, aby zaklasyfikować tych pacjentów jako całkowicie odpowiadających. Dla porównania stężenie

kreatyniny dla pełnej odpowiedzi zostało osiągnięte przez 19 (86%) z 22 pacjentów w grupie rytuksymabu i przez 7 (64%) z 11 pacjentów w grupie placebo. W odniesieniu do osadu moczu 13 (59%) w grupie rytuksymabu i 7 (64%) z 11 pacjentów w grupie placebo spełniło kryteria odpowiedzi. Jednak analiza wrażliwości pierwotnego punktu końcowego, w którym wykluczono kryteria poprawy w krwimoczu, nie zmieniła wyniku.

W przypadku drugorzędowych punktów końcowych nie stwierdzono istotnych statycznie różnic między grupami placebo i rytuksymabu. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego CRR wynosiła 12 miesięcy w obu grupach (HR 1.13, P = 0,63).

Średni spadek punktacji w skali BILAG po 52 tygodniach obserwacji, względem wartości początkowej wyniósł dla RTX -8,5 (SD 7,8) oraz -8,6 (SD 5,14) dla PLC (p=0,93).

Tabela 11. Zmiana w skali BILAG po 52 tygodniach

Punkt końcowy	RTX Średnia (SD)	PLC Średnia (SD)	p
Zmiana w skali BILAG	-8.49 (5,79)	-8,58 (5,14)	0,93

W 52 tygodniu różnica (10%) w odsetku pacjentów z $\geq 50\%$ redukcją w zakresie proteinurii była większa w grupie leczonej rytuksymabem. Różnica ta wzrosła do 17% w 78 tygodniu (P = 0,04). Podobnie w grupie rytuksymabu uzyskano więcej całkowitych lub częściowych odpowiedzi w odniesieniu do białkomoczu w 78 tygodniu (p 0,04). Stężenie kreatyniny w surowicy dla pierwszorzędnego punktu końcowego w 52 tygodniu zostało osiągnięte odpowiednio u 80,6% i 68,1% pacjentów w grupach rytuksymabu i placebo. W 78 tygodniu wartość ta pozostała niezmienną w grupie rytuksymabu, ale wzrosła do 79,2% w grupie placebo. W wyniku pogorszenia choroby w grupie pacjentów otrzymujących placebo więcej pacjentów było zmuszonych do otrzymywania cyklofosfamidu (8 vs. 0 [P=0,006] w 52 tygodniu; 11 vs. 2 [P=0,02] w 78 tygodniu). Ponadto średnia dzienna doustna dawka steroidów była niższa u pacjentów leczonych rytuksymabem. W 52 tygodniu zaobserwowano większe obniżenie poziomu anty-dsDNA u pacjentów leczonych rytuksymabem w porównaniu z grupą kontrolną (P=0,007). W 52 tygodniu zaobserwowano większy średni wzrost C3 w grupie rytuksymabu w porównaniu z grupą placebo (P=0,03).

Badanie RCT EXPLORER

W 52 tygodniu nie odnotowano żadnej różnicy dla całkowitych odpowiedzi klinicznych lub częściowych odpowiedzi klinicznych między grupą rytuksymabu (12,4% z CR i 17,2% z PR), a grupą placebo (15,9% z CR i 12,5% z PR) w stosunku do ogólnego odsetka odpowiedzi (29,6% vs. 28,4%).

Tabela 12. Odpowiedź na leczenie po 52 tygodniach

Punkt końcowy	RTX n/169 (%)	PLC n/88 (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Ogólny RR (CR+PR)	50 (29,6)	25 (28,4)	1,04 (0,69; 1,56)	0,01 (-0,10; 0,13)
CR	21 (12,4)	14 (15,9)	0,78 (0,42; 1,46)	-0,03 (-0,13; 0,06)
PR	29 (17,2)	11 (12,5)	1,37 (0,72; 2,62)	0,05 (-0,04; 0,14)
NR	119 (70,4)	63 (71,6)	0,98 (0,83; 1,16)	-0,01 (-0,13; 0,10)

Średni spadek punktacji w skali BILAG po 52 tygodniach obserwacji, względem wartości początkowej wyniósł dla RTX -5,9 (SD 4,5) oraz -5,8 (SD 4,0) dla PLC (p=0,8092).

Tabela 13. Zmiana w skali BILAG po 52 tygodniach

Punkt końcowy	RTX Średnia (SD)	PLC Średnia (SD)	p
Zmiana w skali BILAG	-5,9 (SD 4,5)	-5,8 (SD 4,0)	0,8092

Odsetek pacjentów z wynikiem BILAG C lub lepszym we wszystkich domenach w pierwszych 24 tygodniach był prawie taki sam w grupie placebo (27,3%; 95% CI 18.0-36.6) i w grupie rytuksymabu (24,9%; 95% CI 18.3-31.4 [P = 0,5602]). Czas do pierwszego lub umiarkowanego zaostrzenia został obliczony przy użyciu oszacowań Kaplana-Meiera dotyczących czasu bez zaostrzenia po pierwszej remisji choroby. Mediana wyniosła 4 miesiące w obu grupach (P = 0,8979). W grupie placebo poziomy limfocytów CD19+ pozostawały stabilne przez 52 tygodnie. Z kolei grupa leczona rytuksymabem cechowała się szybkim obniżaniem poziomu limfocytów CD19+

do 2 tygodni po infuzji. Spadek poziomu anty-dsDNA był znacznie większy w grupie rytuksymabu (mediana 76%) niż w grupie placebo (mediana 55%). W grupie rytuksymabu zaobserwowano większy wzrost aktywności składnika C3 (129% vs 114%) i składnika C4 (173% vs 115%) w układzie dopełnicza niż w grupie placebo.

6.2.1.2. Przeglądy systematyczne z metaanalizą

Metaanaliza Lan 2012

Do przeglądu włączono 19 badań obserwacyjnych, w których udział wzięło łącznie 611 pacjentów, ze średnią wieku 33,6 lat. U 222 (36,3%) osób zdiagnozowano nefropatie toczniową (LN). Mediana okresu obserwacji wyniosła 18,2 miesiący. 94,3% pacjentów miało nawrotową chorobę lub oporną na standardowe leczenie immunosupresyjne. Wcześniej stosowane leki immunosupresyjne obejmowały glukokortykoidy (GC), CYC, MMF i AZA.

268 (50,9%) osób otrzymało RTX w dawce (0,5–1,0 g) × 2 infuzje, 211 (40,1%) otrzymało infuzję RTX 375 mg / m² × 4 tygodnie, a 46 (8,7%) otrzymało dawkę RTX ≤ 375 mg / m² × 2 tygodnie. 428 (70,0%) pacjentów otrzymywało metyloprednizolon / prednizolon (100–250 mg) lub pełną dawkę prednizolonu jako terapii indukcyjnej oraz 99 (16,2%) pacjentów otrzymywało CYC z pierwszym wlewem RTX, a 329 (53,8%) pacjentów stosowało inne leki immunosupresyjne.

Wybrane wyniki metaanalizy

Remisja choroby została odnotowana w 460 przypadkach. U 65,9 % pacjentów osiągnięto częściową lub całkowitą remisję (w tym 25,2% częściową remisję, 33,3% całkowitą remisję).

W metaanalizie oceniono zmianę aktywności choroby w skali BILAG oraz skali SLEDAI.

Do oceny zmian aktywności w skali BILAG włączono 4 badania, określone jako homogeniczne. Wynik metaanalizy wskazuje, że leczenie RTX miało znaczący wpływ na zmianę aktywności choroby w skali BILAG w porównaniu do wartości wyjściowych (p<0,00001).

Do oceny zmian aktywności w skali SLEDAI włączono 5 badań. Badania oceniono jako niehomogeniczne. Wynik metaanalizy także wskazuje, że leczenie RTX miało znaczący wpływ na zmianę aktywności choroby w skali SLEDAI w porównaniu do wartości wyjściowych (p<0,00001).

W wyniku metaanalizy uzyskano także istotnie znaczące obniżenie dawki prednizonu oraz poziomu białka w moczu.

Metaanaliza Alshaiqi 2018

Do przeglądu włączono 22 badania dotyczące leczenia RTX pacjentów z SLE, 10 badań pacjentów z LN oraz 1 badanie pacjentów z NPSLE. Średni okres obserwacji wyniósł 10,6 miesiąca (zakres 3-38 miesięcy). Dawka RTX była różna w poszczególnych badaniach. Część pacjentów stosowała 375 mg / m² raz na dobę, inni 500 mg 2x na dobę lub 1000 mg 2 x na dobę, w odstępie 2 tygodni. W innych badaniach stosowano dawki 500 mg raz na dobę, 375 mg / m² dwa razy na dobę lub raz dziennie i 750 mg dwa razy na dobę.

Wybrane wyniki przeglądu systematycznego

Ogólną odpowiedź na RTX odnotowano w 3 badaniach dotyczących LN oraz w 4 badaniach dotyczących SLE. Heterogeniczność badań oceniono jako niską. Ogólna odpowiedź na leczenie wśród pacjentów wyniosła 72% (w tym u 70% z LN i 73% z SLE).

CR odnotowano w 28 badaniach. Odsetki CR wyniosły 51% u pacjentów z LN, 90% u pacjentów z NPSLE i 46% u pacjentów ze SLE, łączny odsetek całkowitych odpowiedzi wyniósł 49%. Między badaniami występowała znacząca heterogeniczność.

PR odnotowano w 25 badaniach, między którymi heterogeniczność została oceniona jako umiarkowana. Łączny odsetek pacjentów z PR na RTX wyniósł 27% i 34% odpowiednio dla LN i SLE, przy ogólnym odsetku częściowej odpowiedzi wynoszącym 32%.

4 badania dostarczyły danych dotyczących zmian w ocenie choroby wg BILAG w stosunku do wartości początkowej. Między badaniami stwierdzono dużą heterogeniczność. Odnotowano istotny statystycznie spadek w aktywności choroby w skali BILAG zarówno w LN (średnia różnica = -10; 95% CI [-4,37 do -15,63]; p <0,001) i SLE (średnia różnica = -10,16; 95% CI [-8,36 do -11,97]; p <0,001). Średnia różnica dla ogólnego wyniku wyniosła -10,15; 95% CI [8,43 do -11,87]; p <0,001.

Zmiany w wyniku SLEDAI zostały zgłoszone w 4 badaniach, heterogenicznych względem siebie. Wynik SLEDAI znacząco spadł zarówno w LN (średnia różnica = -10,59; 95% CI [-9,40 do -11,78]; p <0,001) i SLE (średnia różnica = -6,90; 95% CI [-4,17 do -9,63]; p <0,001) pacjentów po terapii RTX. Średnia różnica dla ogólnego wyniku wyniosła -10; 95% CI [-8,91 do -11,09]; p <0,001).

W wyniku metaanalizy uzyskano także istotnie znaczące obniżenie dawki prednizonu oraz poziomu białka w moczu, zarówno dla grupy pacjentów z SLE i LN.

Metaanaliza Duxbury 2012

Wybrane wyniki metaanalizy

Do metaanalizy oceniającej wyniki leczenia przy użyciu skali BILAG włączono 8 badań. Dawka RTX była różna w poszczególnych badaniach i wynosiła 4 x 375 mg / m² lub 2 x 1 g. Całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskało 46,7% pacjentów, częściową odpowiedź na leczenie 37,9% pacjentów, ogólną odpowiedź na leczenie 82,8% osób.

Do metaanalizy oceniającej wyniki leczenia przy użyciu skali SLEDAI włączono 12 badań. Najczęściej stosowaną dawką było 4 x 375 mg / m² lub 2 x 1 g. Całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskało 56,6% pacjentów, częściową odpowiedź na leczenie 30,9% pacjentów, ogólną odpowiedź na leczenie 77,1% osób.

Dodatkowo przedstawiono odpowiedź na leczenie w populacji z LN (11 badań). Całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskało 36,1% pacjentów, częściową odpowiedź na leczenie 37,4% pacjentów, ogólną odpowiedź na leczenie 72,1%.

Podsumowanie wyników metaanaliz i dyskusja

Obserwacyjne badania, dotyczące stosowania RTX, włączone do powyższych metaanaliz wykazały zadowalający profil bezpieczeństwa i skuteczność kliniczną u pacjentów z SLE. Odpowiedź na leczenie uzyskało w nich 66-77% pacjentów. Jednocześnie otrzymane wyniki były sprzeczne z wynikami badań RCT (EXPLORER i LUNAR). Według autorów omawianych metaanaliz różnice w wynikach badań RCT i badań obserwacyjnych wynikały min.:

- Z różnych kryteriów włączenia pacjentów do badań

Do badań RCT włączano osoby z aktywnym SLE, którzy wcześniej nie otrzymywali wysokich dawek kortykosteroidów i leków immunosupresyjnych, jednocześnie wykluczano osoby wcześniej stosujące CYC. W analizie post hoc podgrupa pacjentów otrzymujących metotreksat uzyskała lepsze wyniki po otrzymaniu RTX niż placebo (lepszy wynik BILAG w 52 tygodniu). Można to uznać za dowód, że RTX jest użytecznym dodatkiem do kontrolowania ciężkich objawów SLE, a nie środkiem indukującym remisję choroby. W związku z tym zasugerowano, że pacjenci w badaniu EXPLORER nie mieli bardzo ciężkiego SLE, ponieważ wcześniejsze stosowanie CYC i dużej dawki glukokortykoidów były kryteriami wykluczającymi do włączenia.

Co więcej, połowa (54%) pacjentów włączonych do badania LUNAR doświadczyła tylko pierwszego epizodu LN. Natomiast obecności ponad 50% stwardnienia kłębuszkowego, włóknienia śródmiąższowego nerek lub szacowanej szybkości przesączania kłębuszkowego poniżej 25 ml / min / 1,73 m² były kryteriami wykluczenia z badania.

- Wpływ innych leków, jednocześnie stosowanych z RTX, w szczególności wysokie dawki glukokortykosteroidów

W badaniu EXPLORER 37,3% pacjentów leczonych RTX otrzymywało duże dawki prednizonu (0,75–1 mg / kg / dobę) w porównaniu z 0,5 mg / kg / dobę w większości badań obserwacyjnych (dodatkowo dawki prednizonu w trakcie tych badań były zmniejszane). Alternatywnym wyjaśnieniem jest to, że SLE w istocie nie jest chorobą podatną na trwałą remisję, niezależnie od zastosowanego podejścia terapeutycznego.

- Różnice etniczne

Dodatkowym elementem potwierdzającym twierdzenie, że RTX może być bardziej przydatny w leczeniu ciężkiej postaci SLE są lepsze wyniki skuteczności wśród osób pochodzenia afro-amerykańskiego i latynoamerykańskiego RTX niż w populacji kaukaskiej. W badaniu EXPLORER uzyskano wyższe odsetki odpowiedzi na leczenie RTX względem PLC w subpopulacji afro-amerykańskiej i latynoamerykańskiej. Powszechnie wiadomo, że w tych grupach etnicznych SLE występuje częściej i jest bardziej dotkliwy.

Dodatkowo zgodnie z rekomendacją kliniczną EULAR, ze względu na negatywne wyniki randomizowanych badań klinicznych, rytuksymab stosowany jest wyłącznie poza wskazaniami, u pacjentów z ciężką chorobą nerek lub nadnerczy oporną na inne leki z grupy immunosupresantów.

6.2.2 Bezpieczeństwo stosowania

6.2.1.1 Badania RCT

Badanie RCT LUNAR

Bezpieczeństwo stosowania: częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych była podobna w obu grupach. W grupie rytuksymabu częściej występowała neutropenia, leukopenia i niedociśnienie. Połączenie rytuksymabu z MMF i kortykosteroidami nie spowodowało żadnych nowych lub nieoczekiwanych sygnałów bezpieczeństwa.

Zdarzenia niepożądane, w tym te, które mogły być związane z badaniem leku, występowały z podobną częstotliwością w obu grupach leczenia. Neutropenia, leukopenia i niedociśnienie występowały częściej w grupie rytuksymabu. Związane z infekcją zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstotliwością w ramionach placebo i rytuksymabu do 78 tygodni (odpowiednio 90% i 85% pacjentów).

Doszło do dwóch zgonów. Oba wystąpiły w grupie rytuksymabu i oba zostały uznane za niezwiązane z badanym lekiem. Jedna śmierć była spowodowana posocznicą wtórną z powodu zakażenia *S. aureus* u 50-letniej kobiety która doświadczyła zawału mięśnia sercowego 64 dni po pierwszym wlewie rytuksymabu. Druga Pacjentka 26-letnia kobieta zmarła na krwotok pęcherzykowy 58 dnia po pierwszym podaniu rytuksymabu.

Poważne zdarzenia występowały częściej u pacjentów leczonych placebo niż u pacjentów leczonych rytuksymabem (74,3 [95% CI 58,9, 93,8] vs 42,9 [95% CI 31,9, 57,7] na 100 pacjentolat. Najczęstszymi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi w ramionach placebo i rytuksymabu były niedokrwistość (4,2% w porównaniu do 4,1%, niewydolność nerek (5,6% w porównaniu do 1,4%) i neutropenia (1,4% w porównaniu do 2,7%). Poważne infekcje wystąpiły u 14 pacjentów z każdej grupy (19,9 na pacjentolat i 16,6 na 100 pacjentolat. Hospitalizacje niezwiązane z infekcją występowały częściej w grupie placebo niż w grupie rytuksymabu (48,1 [95% CI 11,1, 27,9] na 100 pacjentolat.

Zdarzenia niepożądane związane z infuzją. Zdarzenia niepożądane związane z infuzją (zdefiniowane jako dowolne zdarzenia niepożądane występujące w ciągu 24 godzin od podania wlewu) występowały z podobną częstością w obu ramionach leczenia. Zdarzenia niepożądane związane z infuzją występowały najczęściej po pierwszym wlewie, a ich częstotliwość zmniejszała się wraz z kolejnymi wlewami. Poważne zdarzenia niepożądane związane z infuzją zgłoszono u 2 pacjentów otrzymujących placebo (uogólniony obrzęk i niedokrwistość, niezwiązane z badanym lekiem) i u 1 pacjenta otrzymującego rytuksymab z dodatnim wynikiem testu HACA (pokrzywka 3 stopnia, związana z badanym lekiem).

Tabela 14. Analiza bezpieczeństwa

Zdarzenie niepożądane	RTX n/73 (%)	PLC n/71 (%)
Jakiegokolwiek ZN	72 (98,6)	68 (95,8)
ZN w stopniu 3. Lub wyższym	29 (39,7)	31 (43,7)
ZN związane z leczeniem	25 (34,2)	24 (33,8)
Zgony	2 (2,7)	0
Poważne ZN	24 (32,9)	29 (40,8)
Infekcje	62 (84,9)	64 (90,1)
Infekcje w st.3 lub wyższym	12 (16,4)	15 (21,1)
ZN związane z infuzją	25 (34,2)	29 (40,8)
Po 1. Wlewie	16/72 (22,2)	18/72 (25,0)
Po 2. Wlewie	6/71 (8,5)	8/71 (11,3)
Po 3. Wlewie	8/67 (11,9)	5/56 (8,9)
Po 4. Wlewie	6/66 (9,1)	2/54 (3,7)

Badanie RCT EXPLORER

Częstotliwość występowania poważnych powikłań związanych z badanym lekiem, była podobna w grupach pacjentów otrzymujących placebo i rytuksymab (36,4% pacjentów otrzymujących placebo i 37,9% u pacjentów leczonych rytuksymabem).

Zdarzenia niepożądane związane z infuzją występowały w podobnym odsetku podczas pierwszego cyklu infuzji. W drugim cyklu występowały z mniejszą częstotliwością w grupie placebo niż w grupie rytuksymabu. Zdarzenia niepożądane związane z infuzją miały głównie łagodny i przemijający charakter. Zgłoszono tylko jeden epizod obrzęku naczynioruchowego.

Cztery zdarzenia niepożądane dotyczące choroby posurowiczej (z czego 1 o charakterze poważnym) wystąpiły w grupie rytuksymabu. W grupie placebo nie odnotowano tego typu zdarzeń niepożądanych. Trzy z czterech przypadków choroby posurowiczej ustąpiły w ciągu 1 tygodnia, zaś tylko jeden z nich ustąpił w ciągu 3 tygodni.

Najczęstszymi zdarzeniami w grupie placebo były: zaburzenia ze strony układu nerwowego (13,6%), ogólne (10,2%), zaburzenia żołądkowo – jelitowe (10,2%). W grupie rytuksymabu zaś: zaburzenia żołądkowo – jelitowe

(10,2%), zaburzenia ze strony układu nerwowego (14,2%), zaburzenia żołądkowo – jelitowe (14,2%), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (11,8%), i zaburzenia ogólne (10,7%).

W grupie rytuksymabu było więcej przypadków netropenii Stopnia 3. I stopnia 4.(7,7%) w porównaniu z grupą kontrolną. Odsetki pacjentów u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z infekcją były porównywalne w obu grupach (dla rytuksymabu 82,2%, a dla placebo 83,0%), przy czym infekcje dróg oddechowych były najczęstsze w grupie rytuksymabu (49,1% vs 46,6%). Odsetek pacjentów z zakażeniem wirusem opryszczki był niższy w grupie placebo (7 pacjentów [8,0%]) niż w grupie rytuksymabu (26 pacjentów [15,4]), w tym rzadkich przypadków zakażeń jamy ustnej i narządów płciowych. Zakażenia półpaścem wystąpiło u 3 pacjentów otrzymujących placebo (3,4%) i 16 pacjentów otrzymujących rytuksymab (9,5%). U większości pacjentów (22 z 33) zakażenia wirusem opryszczki ustąpiły w ciągu miesiąca. Sepsa wystąpiła u 2,3% pacjentów otrzymujących placebo i u 1% pacjentów otrzymujących rytuksymab. Odsetek pacjentów, u których rozwinęło się poważne zakażenie był większy w grupie placebo (17,0%) niż w grupie rytuksymabu (9,5%). Jeden pacjent w grupie placebo zmarł (zatrzymanie krążeniowo – oddechowe), a śmierć ta nastąpiła 1 miesiąc po wycofaniu się z badania. W grupie rytuksymabu zmarło 3 pacjentów, w tym 1 pacjent na skutek perforacji jelita, drugi na skutek zatrucia wielolekowego, zaś u trzeciego z pacjentów przyczyna śmierci nie była znana.

Tabela 15. Analiza bezpieczeństwa

Zdarzenie niepożądane	RTX n/169 (%)	PLC n/88 (%)
Ciężkie ZN związane z leczeniem	64 (37,9)	32 (36,4)
ZN związane z infuzją	74 (43,8)	34 (38,6)
Po 1. Wlewie	46 (27,2)	26 (29,5)
Po 2. Wlewie	29 (17,6)	14 (16,5)
Po 3. Wlewie	23 (16,3)	7 (10,0)
Po 4. Wlewie	25 (18,5)	4 (5,9)
Ciężkie ZN związane z infuzją	16 (9,5)	15 (17,0)
Zgony	4 (2,4)	1 (1,1)

6.2.1.2. Przeglądy systematyczne z metaanalizą

Metaanaliza Lan 2012

Zdarzenia niepożądane (AE) odnotowano u 111 (16,8%) pacjentów, w tym zakażenie u 70 (63,1%), ostrą reakcję na infuzję u 21 (18,9%), ciężką reakcję alergiczną u 11 (9,9%), chorobę posurowiczą u 7 (6,3%) i opóźnioną reakcją na infuzję u 2 (1,8%). U 70 pacjentów, którzy doświadczyli zakażenia, stwierdzono 15 przypadków zakażenia dróg moczowych, 9 przypadków zakażenia dróg oddechowych, 2 przypadki zakażenia kandydozą, 3 przypadki bakteriemii, 1 przypadek ospy wietrznej i 1 przypadek posocznicy. Pozostałe 39 przypadków infekcji nie zostało jasno opisanych.

Metaanaliza Alshaiki 2018

Pod względem wystąpienia zdarzeń niepożądanych RTX był dobrze tolerowany przez większość pacjentów włączonych do badań. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były infekcje, ostre lub opóźnione reakcje na wlew oraz małopłytkowość.

Metaanaliza Duxbury 2012

Profil bezpieczeństwa RTX był porównywalny z lekami immunosupresyjnymi. Wystąpiły rzadkie przypadki postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii, ciężkich reakcji anafilaktycznych, a także bardzo rzadkie przypadki toksycznej nekrolizy naskórka

6.2.3 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego MabThera

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej terapii na podstawie ChPL Mabthera przedstawiono poniżej. Ograniczono się do przedstawienia działań niepożądanych występujących bardzo często i często. W ChPL do określenia częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację: bardzo często $\geq 1/10$, często od $\geq 1/100$ do $< 1/10$.

Tabela 15. Działania niepożądane zgłaszane w zbiorczej populacji objętej oceną bezpieczeństwa, otrzymującej produkt leczniczy Mabthera

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	zakażenia bakteryjne, zakażenia wirusowe, zapalenie oskrzeli
	Często	posocznica, zapalenie płuc, infekcje z gorączką, półpasiec, zakażenia układu oddechowego, zakażenia grzybicze, zakażenia o nieznannej etiologii, ostre zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok przynosowych, wirusowe zapalenie wątroby typu B**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	neutropenia, leukopenia, neutropenia z gorączką, trombocytopenia
	Często	niedokrwistość, niedokrwistość aplastyczna, granulocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo często	działania niepożądane związane z wlewem, obrzęk naczyniowo-ruchowy
	Często	nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	hiperglikemia, zmniejszenie masy ciała, obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy, zwiększenie LDH, hipokalcemia
Zaburzenia układu nerwowego	Często	parestezje, osłabienie czucia, pobudzenie, bezsenność, rozszerzenie naczyń, zawroty głowy, niepokój
Zaburzenia oka	Często	zaburzenia łzawienia, zapalenie spojówek
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	szumy uszne, ból ucha
Zaburzenia serca	Często	zawał serca*, arytmia, migotanie przedsionków, tachykardia, zaburzenia serca
Zaburzenia naczyniowe	Często	nadciśnienie, hipotonia ortostatyczna, niskie ciśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	skurcz oskrzeli, choroby układu oddechowego, ból w klatce piersiowej, duszność, wzmożony kaszel, nieżyt nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	nudności
	Często	wymioty, biegunka, ból brzucha, zaburzenia połykania, zapalenie jamy ustnej, zaparcia, dyspepsja, jadłowstręt, podrażnienie gardła
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	świąd, wysypka, łysienie
	Często	pokrzywka, potliwość, poty nocne, choroby skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	wzmożone napięcie mięśniowe, bóle mięśniowe, bóle stawów, ból pleców, ból szyi, ból
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	gorączka, dreszcze, osłabienie, ból głowy
	Często	ból w obrębie guza, zaczerwienienie, złe samopoczucie, zespół przeziębienia, zmęczenie, dreszcze, niewydolność wielonarządowa
Badania diagnostyczne	Bardzo często	obniżony poziom IgG

*obserwowane głównie u pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami serca i (lub) po wcześniejszej kardiotoksycznej chemioterapii; były najczęściej związane z działaniami niepożądanymi spowodowanymi wlewem

**w tym reaktywacje oraz pierwotne zakażenia; najczęściej spowodowane zastosowaniem schematu R-FC w u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem PBL

EMA

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących rytuksymabu.

URPL

Odnaleziono 2 komunikaty dotyczące bezpieczeństwa stosowania rytuksymabu na stronie URPL. Ostatni komunikat z 8.11.2013 r. dotyczył wykonywania badań przesiewowych w kierunku zakażenia HBV u wszystkich pacjentów, u których planuje się rozpoczęcie terapii lekiem MabThera (rytuksymab). W komunikacie zawarto informację, że każdy pacjent przed rozpoczęciem leczenia lekiem MabThera powinien być poddany badaniu przesiewowemu w kierunku wirusowego zapalenia wątroby, a także że pacjenci z aktywnym zapaleniem wątroby typu B nie powinni być leczeni rytuksymabem, a pacjenci z dodatnimi wynikami badań serologicznych w kierunku zakażenia wirusem HBV (ale bez stwierdzonego aktywnego procesu chorobowego) przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem powinni być skonsultowani przez specjalistę chorób zakaźnych. Pacjenci ci powinni być monitorowani i poddani ścisłej obserwacji zgodnie z lokalnymi standardami, w celu zapobiegania reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.

Komunikat z 5.08.2011 r. dotyczył reakcji na wlew dożylny rytuksymabu. Zawarto w nim informację, że od czasu dopuszczenia rytuksymabu do obrotu, jako leku stosowanego w leczeniu RZS u chorych, którzy otrzymywali rytuksymab zgłaszano reakcje na wlew dożylny, prowadzące do zgonu. W związku z tym na 30 minut przed rozpoczęciem wlewu dożylnego produktu Mabthera, pacjenta należy poddać premedykacji 100 mg metyloprednizolonu. Przed każdym wlewem dożylnym rytuksymabu należy zawsze zastosować premedykację lekiem przeciwbólowym/przeciwgorączkowym (np. paracetamol) oraz lekiem przeciwhistaminowym (np. difenhydraminę). Należy także ściśle monitorować pacjentów ze schorzeniami kardiologicznymi oraz pacjentów, u których wcześniej występowały reakcje niepożądane o charakterze krążeniowo-oddechowym. W przypadku wystąpienia anafilaksji lub innej ciężkiej reakcji nadwrażliwości czy reakcji na wlew dożylny należy natychmiast przerwać podawanie rytuksymabu oraz włączyć odpowiednie leczenie.

FDA

Odnaleziono komunikat z 25.09.2013 r. ws. nowych zaleceń dotyczących zmniejszenia ryzyka reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B przy stosowaniu leków hamujących układ immunologiczny i przeciwnowotworowych, w tym rytuksymabu. FDA zatwierdziła w tzw. Boxed Warning informację o ryzyku reaktywacji wirusa oraz konieczność zawarcia dodatkowych zaleceń dotyczących badań przesiewowych, monitorowania i postępowania z pacjentami przyjmującymi rytuksymab.

7. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego MabThera. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Ekspert prof. Dr n. med. Marek Brzosko w swojej podkreśla, że rytuksymab „będzie to dobra opcja w leczeniu chorych na toczeń rumieniowaty układowy.(...) W badaniach obserwacyjnych jest lekiem skutecznym i bezpiecznym. Jest niezwykle przydatny zwłaszcza u chorych z zajęciem nerek, ze względu na dużą skuteczność i profil bezpieczeństwa. Remisje kompletną choroby po 12 miesiącach leczenia uzyskuje około 36% chorych, 73,4% uzyskuje całkowitą i częściową remisję łącznie. Leczenie istotnie zmniejsza białkomocz i indeks nerkowej aktywności.

Jednak w badaniach klinicznych III fazy EXPLORER (bez zajęcia nerek) i LUNAR (z zajęciem nerek) nie wykazano przewagi w stosunku do placebo.

Badania obserwacyjne wskazują, że jest lekiem skutecznym w leczeniu toczenia rumieniowatego z zajęciem i bez zajęcia nerek. Powinien być stosowany u chorych z nawrotem zajęcia nerek w przebiegu choroby oraz u chorych z nawrotem choroby.

EULAR zaleca zastosowanie rytuksymabu u chorych z utrzymującą się aktywnością choroby i u chorych z częstymi zaostrzeniami, najczęściej w połączeniu z hydroksychlorochiną i glukokortykosteroidami.”

8. Konkurencyjność cenowa

Oprócz wnioskowanego leku zidentyfikowano następujące zarejestrowane w Polsce produkty lecznicze zawierające rytuksymab: Blitzima, Ritemvia, Rituzena, Rixathon, Riximyo i Truxima. Aktualnie na liście refundacyjnej znajdują się produkty lecznicze Blitzima, MabThera i Riximyo, których ceny zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 16. Refundowane produkty lecznicze zawierające rytuksymab (grupa limitowa 1035.0, Rituximabum)

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	EAN	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]
Blitzima, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol. po 10 ml	05996537003155	1151,41	1208,98	1208,98
Blitzima, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 50 ml	05996537002158	2878,52	3022,45	3022,45
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol. po 10 ml	05909990418817	2444,04	2566,24	1208,98
MabThera, roztwór do wstrzykiwań, 1400 mg	1 fiol. po 11,7 ml	05902768001099	7745,78	8133,07	8133,07
MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 50 ml	05909990418824	6111,72	6417,31	3022,45
Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol. po 10 ml	07613421032975	1035,72	1087,51	1087,51
Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 50 ml	07613421032982	2589,30	2718,77	2718,77

Poniżej zamieszczono dane o kosztach wnioskowanej technologii (zgodnie z art. 47 e ust. 1 pkt 12 ustawy o świadczeniach), tj. wartościach netto wnioskowanych terapii albo cykli leczenia wskazanych we wniosku świadczeniodawcy.

Tabela 17. Koszty technologii wnioskowanej zgodnie ze zleceniem MZ [zł]

Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	Opakowanie	Koszt netto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia	Koszt brutto (netto + 8% VAT) wnioskowanej terapii albo cykli leczenia
1 cykl (2 wlewy dożylnie po 1000 mg)	4 fio ki po 50 ml, 10 mg/ml	████████	████████

Zgodnie ze złożonym wnioskiem koszt jednego cyklu (2 wlewy dożylnie po 1000 mg) terapii lekiem MabThera (4 fio ki po 50 ml, 10 mg/ml) wyniesie ██████████ zł brutto.

Na podstawie wytycznych klinicznych stwierdzono, że komparatorem dla rytuksymabu we wnioskowanym wskazaniu będzie stosowanie belimumabu. Należy jednak zaznaczyć, że belimumab jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim czynnym toczniowym zapaleniem nerek. W przypadku przeciwwskazań do stosowania belimumabu brak komparatora dla wnioskowanej terapii.

Na stronie LEKInfo24.pl odnaleziono informację o cenie leku Benlysta (belimumab) w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, opakowania 120 i 400 mg. Nie odnaleziono informacji o koszcie leku Benlysta w postaci roztworu do wstrzykiwań.

Schemat dawkowania belimumabu w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji określono na podstawie ChPL: 10 mg/kg m.c. w dniach 0, 14, 28, następnie co 4 tygodnie. Jeżeli po 6 miesiącach (ok. 26 tygodni) leczenia produktem Benlysta nie zaobserwuje się poprawy kontroli choroby, wówczas należy rozważyć

przerwanie stosowania tego leku. Z kolei zgodnie ChPL MabThera cykl leczenia w reumatoidalnym zapaleniu stawów składa się z dwóch infuzji dożylnych po 1000 mg podawanych co dwa tygodnie. Decyzja o podaniu kolejnego cyklu powinna być podjęta 24 tygodnie po podaniu poprzedniego cyklu. Na podstawie powyższych informacji zdecydowano się porównać koszty 26-tygodniowej terapii belimumabem z kosztami jednego cyklu leczenia rytuksymabem. Dodatkowo, z uwagi na ograniczenia długości terapii w ramach RDTL, oszacowano koszt 3-miesięcznej terapii belimumabem. Przyjęto, że waga pacjenta znajduje się w przedziale 60-70 kg, z czego wynika dawka na podanie 600-700 mg, przekładająca się na zużycie 6 opakowań Benlysta 120 mg (opakowanie z niższą ceną za mg).

Koszty rytuksymabu przedstawiono w trzech wariantach – na podstawie złożonego wniosku dla leku MabThera, na podstawie wysokości limitu finansowania dla leku MabThera oraz przy wykorzystaniu najtańszego refundowanego odpowiednika, tj. leku Riximyo.

Tabela 18. Porównanie kosztów terapii wnioskowanym lekiem i komparatorami w horyzoncie 26-tygodniowym

Produkt leczniczy	Źródło danych kosztowych	Dawkowanie	Koszt terapii [zł]
MabThera (rytuksymab)	zlecenie MZ/wniosek		■
MabThera (rytuksymab)	aktualne obwieszczenie refundacyjne, wysokość limitu finansowania	2 wlewy dożylne po 1000 mg w odstępie dwóch tygodni 24 tyg. przerwy	12 089,80
Riximyo (rytuksymab)	aktualne obwieszczenie refundacyjne, wysokość limitu finansowania najtańszego odpowiednika		10 875,08
Benlysta (belimumab)	LEKInfo24.pl	10 mg/kg m.c. w dniach 0, 14, 28, następnie co 4 tyg. zużycie 6 op. 120 mg na podanie	13 tygodni (5 podań): 22 920,00 26 tygodni (8 podań): 36 672,00

Na podstawie aktualnej listy refundacyjnej można oszacować, że koszt dla NFZ dwóch wlewów po 1000 mg leku MabThera wynosi 12 089,80 zł, a koszt takich samych dwóch wlewów najtańszego odpowiednika, leku Riximyo, wynosi 10 875,08 zł. Podania realizuje się w dwutygodniowym odstępie, a po drugim podaniu następuje co najmniej 24-tygodniowa przerwa, zatem powyższe koszty odnoszą się do 26 tygodni terapii. Koszt 26-tygodniowej terapii lekiem Benlysta (belimumab) wynosi 36 672 zł. Koszt 13-tygodniowej terapii lekiem Benlysta wynosi 22 920,00 zł. Powyższe oszacowania nie uwzględniają ewentualnych RSS.

9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Zgodnie z opinią prof. dr hab. n. med. Marka Brzosko, Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii, u ok. 60% chorych na toczeń rumieniowaty układowy występuje zapalenie kłębkowe nerek, a u ok. 30% dochodzi do niewydolności nerek wymagającej dializoterapii i/lub przeszczepu nerek. Natomiast zgodnie z opinią dr n. med. Iwony Dankiewicz-Fares, kujawsko-pomorskiej Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie reumatologii, rytuksymab jest stosowany w toczeniu rumieniowatym układowym pomimo braku rejestracji w tym wskazaniu, a szacunkowa częstość pozarejestacyjnego stosowania rytuksymabu w Europie wynosiła 0,5-1,5% wszystkich pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym.

Przyjmując częstości występowania toczenia rumieniowatego układowego na 20-50/100 000 (Szczeklik 2018) można oszacować, że zgodnie z opinią dr n. med. Dankiewicz-Fares od 38 do 288 pacjentów będzie stosować rytuksymab². Poniżej zaprezentowano oszacowanie kosztów terapii ponoszonych przez NFZ.

Tabela 19. Porównanie kosztów terapii ponoszonych przez NFZ

Produkt leczniczy	Źródło danych kosztowych	Dawkowanie	Koszt NFZ [mln zł]	
			Liczba pacjentów:	
			38	288
MabThera (rytuksymab)	zlecenie MZ/wniosek	2 wlewy dożylnie po 1000 mg w odstępie dwóch tygodni 24 tyg. przerwy	26 tygodni (2 wlewy): ██████ 52 tygodnie (4 wlewy): ██████	26 tygodni (2 wlewy): ██████ 52 tygodnie (4 wlewy): ██████
MabThera (rytuksymab)	aktualne obwieszczenie refundacyjne, wysokość limitu finansowania		26 tygodni (2 wlewy): 0,46 52 tygodnie (4 wlewy): 0,93	26 tygodni (2 wlewy): 3,48 52 tygodnie (4 wlewy): 6,97
Riximyo (rytuksymab)	aktualne obwieszczenie refundacyjne, wysokość limitu finansowania najtańszego odpowiednika		26 tygodni (2 wlewy): 0,42 52 tygodnie (4 wlewy): 0,84	26 tygodni (2 wlewy): 3,13 52 tygodnie (4 wlewy): 6,27
Benlysta (belimumab)	LEKInfo24.pl	10 mg/kg m.c. w dniach 0, 14, 28, następnie co 4 tyg. zużycie 6 op. 120 mg na podanie	13 tygodni (5 podań): 0,88 26 tygodni (8 podań): 1,41 52 tygodnie (15 podań): 2,64	13 tygodni (5 podań): 6,60 26 tygodni (8 podań): 10,56 52 tygodnie (15 podań): 19,81

Koszty NFZ oszacowane na podstawie złożonego wniosku wynoszą ██████ dla 26 tygodni terapii i ██████ dla 52 tygodni terapii. Te same koszty oszacowane na podstawie listy refundacyjnej wynoszą odpowiednio 0,46-3,48 mln zł i 0,93-6,97 mln zł dla leku MabThera oraz 0,42-3,13 mln zł i 0,84-6,27 mln zł dla leku Riximyo. Koszty leku Benlysta wynoszą 0,88-6,60 mln zł dla 13 tygodni terapii, 1,41-10,56 mln zł dla 26 tygodni terapii oraz 2,64-19,81 mln zł dla 52 tygodni terapii. Powyższe oszacowania nie uwzględniają ewentualnych RSS.

² Przyjęto, że ludność Polski wynosi 38 411 148 za Rocznik Demograficzny 2019 GUS,

<https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczn-ki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2019,3,13.html>, 8.11.2019 r.

10. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W dniu 29.10.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej w wytycznych praktyki klinicznej.

Odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne, dotyczące leczenia toczenia rumieniowatego układowego (SLE). Zgodnie z którymi w przypadku postaci SLE odpornej na inne leki immunosupresyjne powinno się rozważyć stosowanie rytuksymabu lub belimumabu. Jak podają wytyczne BSR 2017 (ang. *British Society of Rheumatology*) terapie biologiczne tj. belimumab lub rytuksymab powinny być rozważone indywidualnie dla każdego przypadku pacjenta, w przypadku braku reakcji na inne leki immunosupresyjne z powodu ich nieskuteczności lub nietolerancji. Zgodnie z rekomendacjami klinicznymi EULAR z 2019 r. stosowanie rytuksymabu należy rozważyć w przypadku choroby zagrażającej życiu, odpornej na leczenie, z nietolerancją, czy też przeciwwskazaniami do standardowej terapii immunosupresyjnej, z zastrzeżeniem o nieskuteczności więcej niż jednego leku przed podaniem rytuksymabu. Rytuksymab zgodnie z zaleceniami EULAR powinien być rozważany po niepowodzeniu terapii pierwszego rzutu (CYC, MMF) lub w chorobie nawrotowej.

Należy zaznaczyć, że zgodnie z ChPL Benlysta belimumab jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim czynnym toczniowym zapaleniem nerek. W przypadku przeciwwskazań do stosowania belimumabu brak komparatora dla wnioskowanej terapii.

Tabela 20. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje													
Zalecenia British Society of Rheumatology (BSR) UK 2017	<p>Wytyczne dotyczące postępowania w umiarkowanej postaci toczenia rumieniowatego układowego</p> <ul style="list-style-type: none"> Postępowanie w przypadku umiarkowanego SLE obejmuje stosowanie wyższych dawek prednizolonu (do 0,5 mg/kg/dzień) (2+/C) lub stosowanie domięśniowych (4/D) lub dożylnych dawek metyloprednizolonu (2+/C). Leki immunosupresyjne są często wymagane do kontrolowania czynnej choroby i są środkami pozwalającymi na zmniejszenie dawki stosowanych steroidów (2+/C), co w konsekwencji może zmniejszyć ryzyko narastania długoterminowych szkód (4/D); MTX (1+/A), AZA (2+/C), MMF (2++/B), cyklosporyna (2+/C) i inne inhibitory kalcyneuryny (3/D) należy rozważyć w przypadku zapalenia stawów, chorób skóry, zapalenia serologicznego, zapalenia naczyń lub cytopenii, jeśli leczenie HCQ jest niewystarczające; W przypadkach opornych należy rozważyć stosowanie belimumabu (1+/B) lub rytuksymabu (2+/C). Leczenie powinno się odbywać w ośrodkach wyspecjalizowanych w leczeniu toczenia, przy użyciu tego typu leków. 													
	<p>Wytyczne dotyczące postępowania w ciężkiej postaci toczenia rumieniowatego układowego</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z ciężką postacią SLE, w tym z objawami nerkowymi wymagają dokładnej diagnozy, celem wykluczenia innych przyczyn, w tym infekcji (4/D); Leczenie uzależnione jest od podatkowej etiologii (zapalnej i/lub zakrzepowej), w zależności od której pacjenci powinni być odpowiednio leczeni immunosupresją i/lub antykoagulacją; Schematy immunosupresyjne dla ciężkiej, aktywnej postaci TRU obejmują dożylnie stosowanie metyloprednizolonu (2+/C) lub doustny prednizolon w dużych dawkach (do 1 mg/kg/dzień) (4/D) w celu wywołania remisji lub częściej w ramach protokołu leczenia innym lekiem immunosupresyjnym (4/D); MMF lub CYC są stosowane w większości przypadków toczniowego zapalenia nerek (2++/B); Terapie biologiczne belimumab (1+/B) lub rytuksymab (2+/C) należy rozważyć indywidualnie dla każdego przypadku pacjenta, gdy pacjenci nie zareagowali na inne leki immunosupresyjne z powodu nieskuteczności lub nietolerancji. Dawkowanie rytuksymabu: 1000 mg × 2. Dawkowanie belimumabu: 10mg/kg/4tygodnie.; IVIG (2/D) i plazmaferezę należy rozważyć u pacjentów z oporną na leczenie cytopenią, zakrzepową płamicą małopłytkową (TTP) (1+/B), szybko pogarszającym się stanem ostrego splątania i katastrofalnym wariantem zespołu antyfosfolipidowego. 													
	<p>Siła zaleceń</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="351 1675 478 1738">Jakość dowodów</th> <th data-bbox="478 1675 1445 1738">Definicja</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="351 1738 478 1800">1++</td> <td data-bbox="478 1738 1445 1800">Metaanalizy wysokiej jakości, przeglądy systematyczne badań RCT, badania RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu systematycznego</td> </tr> <tr> <td data-bbox="351 1800 478 1863">1+</td> <td data-bbox="478 1800 1445 1863">Dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne, badania RCD z niskim ryzykiem błędu systematycznego</td> </tr> <tr> <td data-bbox="351 1863 478 1926">1-</td> <td data-bbox="478 1863 1445 1926">Metaanalizy, przeglądy systematyczne i badania RCT z wysokim ryzykiem błędu systematycznego</td> </tr> <tr> <td data-bbox="351 1926 478 1989">2++</td> <td data-bbox="478 1926 1445 1989">Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kohortowych lub badań kliniczno-kontrolnych</td> </tr> <tr> <td data-bbox="351 1989 478 2051">2+</td> <td data-bbox="478 1989 1445 2051">Dobrze przeprowadzone badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne z niewielkim ryzykiem błędu systemowego i wysokim prawdopodobieństwem związku przyczynowo-skutkowego</td> </tr> <tr> <td data-bbox="351 2051 478 2114">2-</td> <td data-bbox="478 2051 1445 2114">Badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne z dużym ryzykiem błędu systemowego i niskim prawdopodobieństwem związku przyczynowo-skutkowego</td> </tr> </tbody> </table>	Jakość dowodów	Definicja	1++	Metaanalizy wysokiej jakości, przeglądy systematyczne badań RCT, badania RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu systematycznego	1+	Dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne, badania RCD z niskim ryzykiem błędu systematycznego	1-	Metaanalizy, przeglądy systematyczne i badania RCT z wysokim ryzykiem błędu systematycznego	2++	Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kohortowych lub badań kliniczno-kontrolnych	2+	Dobrze przeprowadzone badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne z niewielkim ryzykiem błędu systemowego i wysokim prawdopodobieństwem związku przyczynowo-skutkowego	2-
Jakość dowodów	Definicja													
1++	Metaanalizy wysokiej jakości, przeglądy systematyczne badań RCT, badania RCT z bardzo niskim ryzykiem błędu systematycznego													
1+	Dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne, badania RCD z niskim ryzykiem błędu systematycznego													
1-	Metaanalizy, przeglądy systematyczne i badania RCT z wysokim ryzykiem błędu systematycznego													
2++	Wysokiej jakości przeglądy systematyczne badań kohortowych lub badań kliniczno-kontrolnych													
2+	Dobrze przeprowadzone badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne z niewielkim ryzykiem błędu systemowego i wysokim prawdopodobieństwem związku przyczynowo-skutkowego													
2-	Badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne z dużym ryzykiem błędu systemowego i niskim prawdopodobieństwem związku przyczynowo-skutkowego													

	3	Badania niesystemowe – opisy przypadków klinicznych, serie przypadków klinicznych itp.
	4	Opinie ekspertów
	Klasy wiarygodności danych	
	Klasa zaleceń	Definicja
	A	Przynajmniej jedna metaanaliza, przegląd systemowy lub badanie RCT o jakości 1++, które bezpośrednio dotyczy badanej populacji lub Liczne dowody z badań jakości 1+, które dotyczą bezpośrednio badanej populacji i prezentują zgodne wyniki
	B	Dowody z badań klasy 2++, które odnoszą się bezpośrednio do badanej populacji i prezentują zgodne wyniki lub Ekstrapolowane dowody z badań klasy 1++ lub 1+
	C	Dowody z badań klasy 2+, które odnoszą się bezpośrednio do badanej populacji i prezentują zgodne wyniki lub Ekstrapolowane dowody z badań klasy 2++
	D	Dowody klasy 3 i 4 lub Ekstrapolowane dowody z badań klasy 2+
Rekomendacje The European League Against Rheumatism (EULAR) Europa 2019	<ul style="list-style-type: none"> W przypadku pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na standardowe leczenie (kombinacje HCQ i glikokortykosteroidów w połączeniu ze środkami immunosupresyjnymi lub bez nich), z aktywnością resztkową choroby niepozwalającą na zmniejszenie dawki glikokortykosteroidów i/lub u pacjentów doświadczających częstych nawrotów choroby, należy rozważyć leczenie uzupełniające belimumabem (1a/A). W przypadku choroby zagrażającej życiu, odpornej na leczenie, z nietolerancją, czy też przeciwwskazaniami do standardowej terapii immunosupresyjnej należy rozważyć stosowanie rytuksymabu (2b/C). <u>Ze względu na negatywne wyniki randomizowanych badań klinicznych, rytuksymab stosowany jest wyłącznie poza wskazaniami, u pacjentów z ciężką chorobą nerek lub nadnerczy oporną na inne leki z grupy immunosupresantów i/lub belimumab, lub u pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania tych leków.</u> Zasadniczo więcej niż jeden lek immunosupresyjny musi zawieść przed podaniem rytuksymabu, z wyjątkiem ciężkiej autoimmunologicznej małopłytkowości i niedokrwistości hemolitycznej, gdzie rytuksymab wykazał skuteczność zarówno w leczeniu tocznia, jak i u pacjentów z izolowaną małopłytkowością immunologiczną. W toczniowym zapaleniu nerek, rituksimab jest zwykle rozważany po niepowodzeniu terapii pierwszego rzutu (CYC, MMF) lub w chorobie nawrotowej. 	
	Poziom jakości dowodów:	
	Jakość dowodów	Terapia/prewencja/etiologia/działanie niepożądane
	1a	Przegląd systematyczny badań RCT, które wykazują zbieżne wyniki
	1b	Pojedyncze badania RCT
	1c	Wszystko a bo nic
	2a	Przegląd systematyczny badań kohortowych, które wykazują zbieżne wyniki
	2b	Pojedyncze badania kohortowe (lub RCT niskiej jakości)
	2c	Badania oparte na „wyniku”, badania ekologiczne
	3a	Przegląd systematyczny badań kliniczno-kontrolnych, które wykazują zbieżne wyniki
3b	Pojedyncze badania kliniczno-kontrolne	
4	Serie przypadków lub słabo kontrolowane badania kochortowe i badania kliniczno-kontrolne	
5	Opinie ekspertów bez ogólnego konsensusu, oparte na zasadach fizjologii lub badaniach podstawowych	
Klasa rekomendacji		
Klasa zaleceń	Definicja	
A	Badania klasy 1	
B	Badania klasy 2 lub 3, a bo ekstrapolowane wyniki badań klasy 1	
C	Badania klasy 4, albo ekstrapolowane wyniki badań klasy 2 lub 3	
D	Dowody klasy 5, niespójne lub niekonkluzywne wyniki badań z każdego poziomu	
<p><u>Skróty:</u> SLE – toczeń rumieniowaty układowy; GKS - gl kortykosteroidy</p>		

W tabeli poniżej przedstawiono opinie ekspertów klinicznych odnoszące się do alternatywnych technologii medycznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 21. Przegląd interwencji stosowanych w ocenianym wskazaniu

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko KK w dziedzinie reumatologii	Dr n. med. Iwona Dankiewicz – Fares KW w dziedzinie reumatologii
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Glukokortykosteroidy, chlorochina/hydroksychlorochina, cyklofosfamid, azatiopryna, mykofenolan mofetilu	W leczeniu wszystkich chorych z nefropatią toczniową zalecana jest hydroksychlorochina lub chlorochina. Dalsze postępowanie zależy od klasy glomerulopatii toczniowej. W przypadku utrzymującego się białkomoczu nerczycowego stosuje się glikokortykosteroidy oraz leki immunosupresyjne: cyklofosfamid, mykofenolan mofetilu
Najtańsze technologie medyczne stosowane we wnioskowanym wskazaniu	Glukokortykosteroidy, chlorochina/hydroksychlorochina, cyklofosfamid, azatiopryna	Glukokortykosteroidy, chlorochina, cyklofosfamid, mykofenolan mofetilu
Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Glukokortykosteroidy, chlorochina/hydroksychlorochina, cyklofosfamid, azatiopryna	Glukokortykosteroidy, chlorochina, cyklofosfamid, mykofenolan mofetilu. W przypadkach opornych na leczenie, gdy zawiodły dotychczasowe metody leczenia rekomendowane jest zastosowanie rytuksymabu lub IVIG.
Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce, we wnioskowanym wskazaniu	Glukokortykosteroidy, chlorochina/hydroksychlorochina, cyklofosfamid, azatiopryna	W przypadkach opornych na leczenie, gdy zawiodły dotychczasowe metody leczenia rekomendowane jest zastosowanie rytuksymabu lub IVIG.

11. Piśmiennictwo

Publikacje	
Alshaiki 2018	Alshaiki F. et al. Outcomes of rituximab therapy in refractory lupus: A meta-analysis, Eur J Rheumatol. 2018 Jul;5(2):118-126.
AOTM-OT-4351-6/2013	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych: Benlysta (belimumab), proszek do sporządzania koncentratu do roztworu do infuzji, 120 mg, kod EAN 5909990881123 oraz Benlysta (belimumab), proszek do sporządzania koncentratu do roztworu do infuzji, 400 mg, kod EAN 5909990881130 - w ramach programu lekowego: „Leczenie aktywnej postaci toczenia rumieniowatego układuowego (SLE) przy wykorzystaniu substancji czynnej belimumab”.
ChPL MabThera	Charakterystyka produktu leczniczego Mabthera
Duxbury 2012	Duxbury B., Combescure C., Chizzolini C. Rituximab in systemic lupus erythematosus: an updated systematic review and meta-analysis, Lupus. 2013 Dec;22(14):1489-503
EXPLORER	Merrill J.T. et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. Arthritis Rheum. 2010 Jan;62(1):222-33. doi: 10.1002/art.27233
Lan 2012	Lan L., Han F., Chen J. Efficacy and safety of rituximab therapy for systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis, J Zhejiang Univ Sci B. 2012 Sep;13(9):731-44.
LUNAR	Rovin B.H. et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. Arthritis Rheum. 2012 Apr;64(4):1215-26. doi: 10.1002/art.34359. Epub 2012 Jan 9.
Szczeklik 2018	Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2018.
BSR	The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults, https://academic.oup.com/rheumatology/article/57/1/e1/4318863 (data dostępu 12.11.2019)
EULAR	The European League Against Rheumatism, 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus https://ard.bmj.com/content/78/6/736 (data dostępu 12.11.2019)

12. Załączniki

13.1 Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 04.11.2019 r.)

#27	Add	Search (((((((Systemic Lupus Erythematosus) OR Lupus Erythematosus Disseminatus) OR Libman-Sacks Disease) OR Disease Libman-Sacks) OR Libman Sacks Disease) OR Lupus Nephritis)) AND (((((((CD20 Antibody, Rituximab) OR "Rituximab CD20 Antibody") OR Mabthera) OR "IDEC\$C2B8 Antibody") OR "IDEC\$C2B8") OR GP2013) OR Rituxan)	1018
#21	Add	Search (((((((("CD20 Antibody, Rituximab")[Title/Abstract] OR "Rituximab CD20 Antibody") [Title/Abstract] OR Mabthera) [Title/Abstract] OR "IDEC\$C2B8 Antibody") [Title/Abstract] OR "IDEC\$C2B8") [Title/Abstract] OR GP2013) [Title/Abstract] OR Rituxan) [Title/Abstract])	295
#20	Add	Search (((((((("CD20 Antibody, Rituximab") OR "Rituximab CD20 Antibody") OR Mabthera) OR "IDEC\$C2B8 Antibody") OR "IDEC\$C2B8") OR GP2013) OR Rituxan	21940
#18	Add	Search "Rituximab"[Mesh]	13135
#17	Add	Search (((((((Systemic Lupus Erythematosus)[Title/Abstract] OR Lupus Erythematosus Disseminatus) [Title/Abstract] OR Libman-Sacks Disease) [Title/Abstract] OR Disease Libman-Sacks) [Title/Abstract] OR Libman Sacks Disease) [Title/Abstract] OR Lupus Nephritis) [Title/Abstract])	7781
#16	Add	Search (((((((Systemic Lupus Erythematosus) OR Lupus Erythematosus Disseminatus) OR Libman-Sacks Disease) OR Disease Libman-Sacks) OR Libman Sacks Disease) OR Lupus Nephritis	72621
#14	Add	Search "Lupus Erythematosus, Systemic"[Mesh]	58023

Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 04.11.2019 r.)

1	"Lupus Erythematosus, Systemic".mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word]	778
2	"systemic lupus erythematosus".mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word]	85485
3	"Lupus Erythematosus Disseminatus".mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word]	24
4	"Libman\$Sacks Disease".mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word]	0
5	"Lupus Nephritis".mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word]	11996
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	90717
7	Rituximab {Including Related Terms}	13002

8	"CD20 Antibody, Rituximab".mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word]	759
9	"Rituximab CD20 Antibody".mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word]	1
10	Mabthera {Including Related Terms}	355
11	GP2013 {Including Related Terms}	25
12	Rituxan {Including Related Terms}	13002
13	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	13606
14	6 and 13	753

Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 04.11.2019 r.)

#1	MeSH descriptor: [Lupus Erythematosus, Systemic] explode all trees	899
#2	"Libman\$Sacks Disease"	0
#3	"Systemic Lupus Erythematosus"	2081
#4	"Lupus Erythematosus Disseminatus"	0
#5	"Lupus Nephritis"	755
#6	Glomerulonephritides	7
#7	Glomerulonephritis	1338
#8	"Lupus Nephritides"	0
#9	"Lupus Glomerulonephritides"	0
#10	#1 OR #3 OR #5 OR #6 OR #7	3907
#11	MeSH descriptor: [Rituximab] explode all trees	1001
#12	Rituximab	4579
#13	"Rituximab CD20 Antibody"	1
#14	"CD20 Antibody"	196
#15	Mabthera	351
#16	"IDEC C2B8 Antibody"	2
#17	Rituxan	101
#18	GP2013	25
#19	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	4645
#20	#10 AND #19	197