



Opinia Rady Przejrzystości
nr 113/2024 z dnia 29 lipca 2024 roku
w sprawie wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu
lekowego: B.75. „Leczenie chorych na aktywną postać
ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowe
zapalenie naczyń (MPA) (ICD10: M31.3, M31.8)”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne wprowadzenie proponowanych zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: B.75. „Leczenie chorych na aktywną postać ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA) (ICD10: M31.3, M31.8)”.

Jednocześnie Rada jest zdania, że w postaciach choroby zapalenia naczyń o mniejszym nasileniu niż ciężka rytuksymab powinien być stosowany:

- *w indukcji remisji w I linii leczenia,*
- *w podtrzymaniu remisji w II linii leczenia po klasycznych lekach modyfikujących przebieg choroby.*

Uzasadnienie

Rada Przejrzystości otrzymała pod rozpatrzenie zasadność wprowadzenia zmian w programie lekowym: B.75. „Leczenie chorych na aktywną postać ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA) (ICD-10: M31.3, M31.8)” oraz wpływu proponowanych zmian na potencjalny wzrost populacji kwalifikującej się do programu i związanego z tym wzrostu wydatków płatnika.

Do najbardziej istotnych proponowanych zmian w dotychczasowym opisie programu należy:

- *rozszerzenie populacji pacjentów z ciężką postacią choroby leczonych w programie (zmiana z II na I linię leczenia);*
- *przywrócenie kryteriów oceny skuteczności sprzed 1 marca 2023 r. oraz możliwości włączenia kolejnego cyklu leczenia indukcyjnego w przypadku nawrotu aktywnej postaci choroby w trakcie leczenia podtrzymującego (zapisy w pkt. 3 Kryteria oceny skuteczności leczenia);*
- *zmiany zespołu koordynującego program lekowy.*

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. *Granulomatosis with polyangiitis – GPA*), zwana niegdyś ziarniniakowatością Wegenera, to forma martwiczego zapalenia naczyń krwionośnych. Jest to choroba rzadka, charakteryzująca się stanem zapalnym naczyń krwionośnych, który może ograniczać przepływ krwi i uszkadzać narządy i tkanki.

GPA należy do grupy chorób autoimmunologicznych zwanych zapaleniem naczyń związanym z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA). ANCA odnosi się do białka krwi (przeciwciała), które atakuje własne komórki i tkanki organizmu. Osoby z tym typem zapalenia naczyń często mają pozytywny wynik testu na obecność ANCA, chociaż sam test nie jest rozstrzygający.

Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (GPA) jest najczęstszym rodzajem zapalenia naczyń krwionośnych związanych z przeciwciałami ANCA. Szacuje się, że roczna zapadalność na GPA na całym świecie wynosi 10-20 przypadków na milion. Szczyt zachorowalności przypada na wiek od 64 do 75 lat, a ostatnie badania nie wykazały przewagi płci.

Dobór leczenia opiera się na klasyfikacji pacjentów według stopnia zaawansowania choroby. Ciężka choroba stanowi chorobę zagrażającą życiu lub narządom, które są objęte chorobą. Dotyczy to kłębuszkowego zapalenia nerek, krwotoku płucnego, zapalenia naczyń mózgowych, postępującej neuropatii obwodowej lub czaszkowej, krwawienia z przewodu pokarmowego, zapalenia osierdzia, guza rzekomego oczodołu lub zapalenia mięśnia sercowego. Łagodniejsze stadium choroby nie stwarza takich zagrożeń. Rozpoznanie ciężkiej choroby uzasadnia zastosowanie cyklofosfamidu.

Leczenie GPA obejmuje stosowanie leków immunosupresyjnych w różnych kombinacjach. Leczenie dzieli się na dwie fazy: fazę indukcji i fazę podtrzymującą. Powszechnie stosowanymi lekami są cyklofosfamid, glikokortykoidy, rytuksymab, azatiopryna, metotreksat i plazmafereza, jeśli jest wskazana.

Indukcja remisji w przypadku ciężkiej choroby: cyklofosfamid w połączeniu z glikokortykoidami jest skuteczny w leczeniu choroby zagrażającej życiu/narządom. Często stosuje się pulsacyjne podawanie steroidów przez 3 dni przed rozpoczęciem podawania doustnych glikokortykoidów. Wybór opiera się na preferencjach pacjenta, lekarza i działaniach niepożądanych związanych z każdym z nich. Zgodnie z badaniem rytuksymabu w porównaniu z cyklofosfamidem w celu indukcji remisji zapalenia naczyń związanego z ANCA (badanie RAVE) stwierdzono, że rytuksymab nie był gorszy od codziennego cyklofosfamidu w indukcji remisji i może być lepszy w nawracającej chorobie. U pacjentów bez ciężkiej choroby i bez przeciwwskazań do stosowania metotreksatu stosuje się metotreksat w połączeniu z glikokortykoidami. Wskazaniami do plazmaferezy są gwałtownie pogarszająca się czynność nerek, obecność dodatnich przeciwciał przeciwko kłębuszkowej błonie podstawnej

lub krwotok płucny powikłany niewydolnością oddechową, która nie reaguje na dożylną glikokortykoidy.

Leczenie podtrzymujące rozpoczyna się po osiągnięciu indukcji remisji (zwykle w ciągu 3-6 miesięcy). Pacjenci przechodzą na terapię podtrzymującą, aby uniknąć nawrotów. Skuteczne są metotreksat, azatiopryna i rytuksymab. Wybór jednego z tych leków zależy od tego, czy pacjent został niedawno zdiagnozowany, czy ma więcej niż jeden nawrót choroby. Inne czynniki wpływające na wybór stosowanego leku podtrzymującego obejmują wcześniejszą historię toksyczności lub choroby współistniejące, które zwiększają ryzyko toksyczności danego leku. Czas trwania leczenia podtrzymującego wynosi zwykle 12-36 miesięcy po uzyskaniu remisji. U pacjentów, u których występuje wysokie ryzyko nawrotu, terapia podtrzymująca jest kontynuowana przez czas nieokreślony.

Inne terapie wykazujące skuteczność w indukcji i/lub utrzymaniu remisji to mykofenolan mofetylu, cyklosporyna i dożylna immunoglobulina (IVIg). Trimetoprim-sulfametoksazol był stosowany u pacjentów z ograniczoną postacią GPA bez zajęcia nerek.

Leczenie mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA) obejmuje intensywne stosowanie kortykosteroidów i innych leków immunosupresyjnych w różnych kombinacjach. Cel leczenia został zdefiniowany w 2 częściach: indukcja remisji, a następnie utrzymanie remisji. MPA może objawiać się jako łagodna choroba z łagodnym układowym zapaleniem naczyń i niewydolnością nerek. Może jednak również występować jako ostra, ciężka choroba z szybkim pogorszeniem czynności nerek i zapaleniem naczyń włosowatych płuc, które prowadzi do niewydolności oddechowej. Wybór leków zależy od stopnia zaawansowania choroby, tempa progresji i stopnia zapalenia. Powszechnie stosowane leki immunosupresyjne w leczeniu MPA obejmują cyklofosfamid, rytuksymab, metotreksat, glikokortykoidy, azatioprynę i kilka innych leków biologicznych.

Na ogół remisję osiąga się za pomocą kombinacji glikokortykoidów i cyklofosfamidu. Rytuksymab jest porównywalnym substytutem cyklofosfamidu pod względem bezpieczeństwa i skuteczności w indukcji remisji w MPA. Jednak w ciężkich postaciach choroby indukcja za pomocą cyklofosfamidu z glikokortykoidami może być opcją pierwszego rzutu. Podawanie cyklofosfamidu rozpoczyna się od dawki 1,5 do 2 mg/kg/dobę. Należy monitorować morfologię krwi pod kątem leukocytopenii i neutropenii. Podawanie prednizonu rozpoczyna się od dawki 1 mg/kg/dobę i kontynuuje przez miesiąc. Indukcja remisji może trwać od 2 do 6 miesięcy

Leczenie ciężkiej choroby może obejmować kortykosteroidy, cyklofosfamid i plazmaferezę. Plazmafereza jest skuteczna w przypadku krwotoku płucnego i ciężkiej choroby nerek. U pacjentów, u których stężenie kreatyniny w surowicy przekracza 500 mmol/l, wymiana osocza jako dodatkowy środek zwiększa

szybkość poprawy czynności nerek. 24% zmniejszenie ryzyka schyłkowej niewydolności nerek zaobserwowano w randomizacji do wymiany osocza po 12 miesiącach.

Po uzyskaniu całkowitej remisji rozpoczyna się faza podtrzymująca. W przypadku zagrażającego życiu zapalenia pęcherzyków płucnych z krwotokiem z pęcherzyków płucnych, oprócz dożylnego cyklofosfamidu wykonuje się plazmaferezę i można stosować pulsacyjne dawki steroidów.

Badanie RAVE (Rituximab versus Cyclophosphamide for Induction of Remission in AAV trial) wykazało, że porównywalne wyniki można osiągnąć stosując rytuksymab, zwłaszcza u osób doświadczających skutków ubocznych terapii cyklofosfamidem. Zazwyczaj remisja jest osiągnięta u większości osób w okresie od 2 do 6 miesięcy.

Leczenie podtrzymujące rozpoczyna się po indukcji remisji i zazwyczaj obejmuje stosowanie azatiopryny w porównaniu z cyklofosfamidem, jak wykazano w badaniu Cyclophosphamide versus Azathioprine for Early Remission Phase of Vasculitis (badanie CYCAZAREM). Azatiopryna jest podawana w dawce 2 mg/kg/dzień przez 12 miesięcy. Po roku dawkę azatiopryny zmniejsza się do 1,5 mg/kg/d.

Jeśli metotreksat jest stosowany w leczeniu podtrzymującym, można go rozpocząć w dawce 0,3 mg/kg raz w tygodniu, z maksymalną dawką 15 mg/tydzień. Dawkę tę zwiększa się o 2,5 mg/tydzień (maksymalnie 20 mg/tydzień). Faza ta trwa od 12 do 24 miesięcy. Prednizon można kontynuować w dawce 10 mg/dobę lub co drugi dzień. W leczeniu podtrzymującym stosowano również cyklosporynę w małych dawkach.

Na podstawie odnalezionych wytycznych klinicznych można wskazać, iż alternatywą dla rytuksymabu może być GKS, cyklofosfamid, PLEX i awakopan (obecnie niefinansowany). W opinii eksperta klinicznego Konsultant Krajowej w dz. reumatologii obecnie u pacjentów z GPA lub MPA (I lub kolejna linia leczenia) stosowane są: cyklofosfamid i pulsy z GKS jako leczenie uzupełniające. Wytyczne EULAR 2024 wskazują, iż w celu podtrzymania remisji GPA/MPA, po indukcji remisji RTX lub CYC, zaleca się leczenie RTX. Alternatywnie rozważyć należy zastosowanie AZA lub MTX. Należy podkreślić, iż w ramach powyższych zaleceń nie sprecyzowano stopnia ciężkości choroby. W przypadku podtrzymania remisji w nieciężkiej postaci GPA (z prawidłową czynnością nerek), zgodnie z wytycznymi BSR 2023, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki GKS i RTX lub MTX. Natomiast w przypadku podtrzymania remisji w nieciężkiej postaci GPA/MPA (ze zmienioną funkcją nerek, eGFR <50 ml/min/1,73 m²) zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki GKS i RTX lub AZA lub MMF. Schemat stosowania RTX w obu powyższych przypadkach jest tożsamy ze stosowaniem go w ramach indukcji aktywnej, ciężkiej postaci choroby. Ponadto zaleca się kontynuowanie stosowania tych samych DMARDs, które stosuje się w ramach

indukcji remisji. Zgodnie z wytycznymi ACR 2021 zaleca się stosowanie RTX (zamiast MTX lub AZA, w celu podtrzymania remisji warunkowo wyłącznie u pacjentów z ciężką postacią GPA/MPA (po osiągnięciu remisji po leczeniu CYC lub RTX).

Ponadto wytyczne EULAR 2024 wskazują, iż u pacjentów z AAV otrzymujących RTX zalecany jest pomiar surowicy stężenia immunoglobulin przed każdym cyklem leczenia RTX, w celu wykrycia wtórnego niedoboru odporności oraz stosowanie trimetoprymu z sulfametoksazolem w profilaktyce zapalenia płuc wywołanego przez grzyba *Pneumocystis jirovecii* i innych infekcji.

W wytycznych EULAR 2024 w celu indukcji remisji u pacjentów z nowo rozpoznaną lub nawracającą GPA/MPA zagrażającą narządom lub życiu zaleca się leczenie skojarzeniem GKS i RTX lub CYC. W przypadku nawrotu choroby preferowana jest terapia RTX. Stwierdzono, iż stosowanie RTX zmniejsza ekspozycję na CYC i tym samym zmniejsza ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego u pacjentów. W przypadku indukcji remisji w aktywnej, ciężkiej postaci GPA/MPA, zgodnie z wytycznymi BSR 2023, zaleca się stosowanie GKS w skojarzeniu z RTX i/lub CYC. RTX preferowany jest szczególnie podczas nawrotów choroby, szczególnie w przypadku uzyskania pozytywnego wyniku PR3 ANCA. Zgodnie z wytycznymi ACR 2021, u pacjentów z aktywnym, ciężkim GPA/MPA warunkowo zaleca się stosowanie RTX zamiast CYC w celu indukcji remisji.

Wytyczne EULAR 2024 w ramach podtrzymania remisji GPA/MPA, po indukcji remisji RTX lub CYC, zalecają leczenie RTX. Zgodnie z ich treścią alternatywnie można rozważyć terapię AZA lub MTX. W przypadku podtrzymania remisji w ciężkiej postaci GPA/MPA zgodnie z wytycznymi BSR 2023 zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki GKS i RTX lub DMARDs. Natomiast wytyczne ACR 2021 u pacjentów z ciężkim GPA/MPA, u których choroba osiągnęła remisję po leczeniu CYC lub RTX, warunkowo zalecają leczenie RTX zamiast leczenia MTX lub AZA w celu podtrzymania remisji.

Dodatkowo zgodnie z wytycznymi ACR 2021 u pacjentów z GPA/MPA, u których wystąpił nawrót z ciężkimi objawami choroby i którzy nie otrzymują RTX w celu podtrzymania remisji, warunkowo zaleca się leczenie RTX zamiast CYC w celu ponownego wywołania remisji.

Ponadto wytyczne EULAR 2024 wskazują, iż u pacjentów z AAV otrzymujących RTX zalecany jest pomiar surowicy stężenia immunoglobulin przed każdym cyklem leczenia RTX, w celu wykrycia wtórnego niedoboru odporności oraz stosowanie trimetoprymu z sulfametoksazolem w profilaktyce zapalenia płuc wywołanego przez grzyba *Pneumocystis jirovecii* i innych infekcji.

W wytycznych EULAR 2024 w celu indukcji remisji u pacjentów z nowo rozpoznaną lub nawracającą GPA/MPA zagrażającą narządom lub życiu zaleca się leczenie skojarzeniem GKS i RTX lub CYC. W przypadku nawrotu choroby

preferowana jest terapia RTX. Stwierdzono, iż stosowanie RTX zmniejsza ekspozycję na CYC i tym samym zmniejsza ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego u pacjentów. W przypadku indukcji remisji w aktywnej, ciężkiej postaci GPA/MPA, zgodnie z wytycznymi BSR 2023, zaleca się stosowanie GKS w skojarzeniu z RTX i/lub CYC. RTX preferowany jest szczególnie podczas nawrotów choroby, szczególnie w przypadku uzyskania pozytywnego wyniku PR3 ANCA. Zgodnie z wytycznymi ACR 2021 u pacjentów z aktywnym, ciężkim GPA/MPA warunkowo zaleca się stosowanie RTX zamiast CYC w celu indukcji remisji.

Odnalezione w ramach przeglądu systematycznego badania pierwotne i wtórne nie spełniały w całości kryteriów włączenia do analizy. Główne ograniczenie stanowiła liczba pacjentów z nowo zdiagnozowanym stanem GPA/MPA (ang. new-onset patients) włączana do badań oraz w niektórych przypadkach brak przedstawionych wyników w podgrupach.

Do analizy włączono 2 przeglądy systematyczne EULAR 2024 oraz Habibi 2022. Zgodnie z publikacją EULAR 2024 RTX wykazuje podobną skuteczność w indukcji remisji w AAV w porównaniu z CYC, ale prowadzi do dłuższych wskaźników remisji w porównaniu z CYC u pacjentów z nawracającym przebiegiem choroby. W publikacji Habibi 2022 wskazano, że RTX można uznać za alternatywną opcję leczenia, gdy inne konwencjonalne metody są przeciwwskazane. RTX jest skuteczną metodą indukcji remisji oraz terapią podtrzymującą remisję, a także skutecznie zmniejsza częstość nawrotów choroby. Zgodnie z Habibi 2022 w kontekście klinicznym sugeruje się stosowanie RTX jako opcji leczenia w pierwszej linii, szczególnie u pacjentów z objawami ziarniniakowymi, u dzieci, u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów, u których inne konwencjonalne leki immunosupresyjne są przeciwwskazane.

Rytuksymab jest refundowany w leczeniu pacjentów z GPA i MPA w ramach PL B.75. „Leczenie chorych na aktywną postać ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA) (ICD-10: M31.3, M31.8)”. Zgodnie z danymi NFZ w 2023 roku w programie lekowym B.75. było leczonych 190 pacjentów (finansowanie RTX było związane z kosztem 1 608 243,69 PLN; całkowity koszt programu to: 2 717 043,25 PLN).

Roczne koszty terapii rytuksymabem we wnioskowanym wskazaniu wyniosą 3,68 mln PLN [min 2,48; max 4,87], przy czym koszt samego rytuksymabu wyniesie 2,13 mln PLN [min 1,44; max 2,82]. Analizę kosztów terapii ograniczono do terapii rytuksymabem. Liczebność populacji oparto na opinii Konsultant Krajowej w dz. reumatologii, przy czym jako scenariusz prawdopodobny przyjęto średnią z podanych granic przedziału liczebności. Oszacowania przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym.

Główne argumenty decyzji

- Zasadność kliniczna proponowanych zmian,

- *Pozytywne rekomendacje kliniczne,*
- *Opinia eksperta klinicznego,*
- *Akceptowalny wpływ na budżet płatnika publicznego.*

Uwaga Rady:

Rada uważa, że forma podskórna tocilizumabu w równym stopniu zasługuje na refundację w ramach programu lekowego.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146) z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.0.32.2024 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: B.75. „Leczenie chorych na aktywną postać ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA) (ICD10: M31.3, M31.8)”; data ukończenia 26.07.2024 r.