



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku RoActemra (tocilizumab)  
w ramach programu lekowego „Leczenie  
tocilizumabem podskórnym reumatoidalnego zapalenia  
stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-28/2014

Data ukończenia: 06 listopada 2014 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Roche Polska Sp. z.o.o 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. Nr 112, poz. 1198, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503, z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych.

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

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

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

**Wykaz skrótów**

**ACR** – (ang. - *American College of Rheumatology*) Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne  
**AE** – (ang. - *Adverse events*) Działania niepożądane  
**Agencja** – Agencja Oceny Technologii Medycznych  
**AKL** - Analiza kliniczna  
**ALAT** -(ang. - *Alanine transferase*) aminotransferaza alaninowa  
**ANC** – (ang. - *Absolute neutrophil count*) bezwzględna liczba neutrofilii  
**AST** – (ang. - *Asparagine transferase*) aminotransferaza asparaginianowa  
**AWA** – analiza weryfikacyjna Agencji  
**bd** - Brak danych  
**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego  
**CI** – (ang. - *Confidence Interval*) przedział ufności  
**CRD** - Center for Reviews and Dissemination  
**CRP** – (ang. - *C-Reactive Protein*) Białko C-reaktywne  
**CTC** - Common terminology Criteria  
**DAS** – (ang. - *Disease Activity Score*) wskaźnik aktywności choroby  
**DMARDs** – (ang. - *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*) leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby  
**EMA** – (ang. - *European Medicines Agency*) Europejska Agencja Leków  
**EULAR** – (ang. - *The European League Against Rheumatism*) Europejska Liga do Walki z Chorobami Reumatycznymi  
**FDA** - Food and Drug Administration  
**GKS** – (ang. - *Glucocorticoids*) Glikokortykosteroidy  
**HAQ** – (ang. - *Health Assessment Questionnaire*) Kwestionariusz oceny stanu zdrowia  
**HAS** - *Haute Autorité de Santé*  
**HDL** – (ang. - *High Density Lipoprotein*) Lipoproteiny wysokiej gęstości  
**ITT** - Intention-to-treat  
**i.v.** – (ang. - *Intravenous*) Dożylnie  
**Komparator** – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej  
**Lek** – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)  
**LDL** – (ang. - *Low-density lipoprotein*) Lipoproteiny niskiej gęstości  
**LMPCh** – leki modyfikujące przebieg choroby  
**LNN** – (ang. - *Lower limit normal*) Dolna granica normy  
**m.c.** - Masa ciała  
**MTX** – (ang. - *Metotrexate*) Metotreksat  
**MD** – (ang. - *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)  
**MZ** - Ministerstwo Zdrowia  
**N** - Liczba pacjentów  
**NICE** - *National Institute for Health and Clinical Excellence*  
**NNH** - number needed to harm  
**NNT** – (ang. - *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym  
**OB** - Odczyn Biernackiego (wskaźnik opadania erytrocytów)  
**OR** – (ang. - *Odds-ratio*) Iloraz szans  
**PICOS** – (ang. - *Population, intervention, comparators, outomes, study*) Populacja, interwencja, komparatory, efekty zdrowotne, typ badania  
**PL** – Placebo  
**PP** – (ang. - *Per protocol*) Zgodne z protokołem  
**RB** – (ang. - *Relative benefit*) Korzyść względna  
**RCT** – (ang. - *Randomized controlled trial*) Randomizowane badanie kliniczne  
**RF** – (ang. - *Rheumatoid factor*) Czynniki reumatoidalny  
**Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej** – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji  
**Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań** – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.

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

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

**RZS** - Reumatoidalne zapalenie stawów

**s.c.** – (ang. – *Subcutaneous*) Podskórnice

**SDAI** – (ang. - *Simplified disease*) activity index

**SD** – (ang. - *Standard deviation*) Odchylenie standardowe

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

**TNF** - (ang. *Tumor Necrosis Factor*) - czynnik martwicy nowotworu

**TOC** - Tocilizumab

**ULN** – (ang. - *Upper limit normal*) Górna granica normy

**URPL** - Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

**Ustawa o refundacji** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

**Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

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

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>8</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ....	8
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	10
2.4. Problem zdrowotny.....	15
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	16
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	16
2.5.2. Status rejestracyjny .....	17
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	17
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>18</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	18
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	18
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	24
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	24
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	24
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	24
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	24
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	25
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	26
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	29
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	30
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	31
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	33
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	37
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej .....	38
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>39</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	39
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	39
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	44
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	45
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	46
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	46
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	46
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	47
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	50
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	51
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>51</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	51

---

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	53
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	55
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	55
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	57
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....	58
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>58</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>58</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>59</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>59</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	59
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	59
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	60
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>60</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>61</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>62</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>65</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>67</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

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

05.09.2014 r.  
MZ-PLR-4610-162(1)/KWA/14

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

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

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: RoActemra (tocilizumab), roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 amp.-strz. kod EAN: 5902768001075,

Wnioskowane wskazanie:

w ramach programu lekowego „Leczenie tocilizumabem podskórnym reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)”

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

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

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

Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)



Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK  NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Roche Polska Sp. z o.o.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Roche Registration Limited, Wielka Brytania

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

brak

## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego: **RoActemra (tocilizumab), roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 amp.-strz. kod EAN: 5902768001075**, we wskazaniu stosowanym w ramach programu lekowego „Leczenie tocilizumabem podskórnym reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)”, wpłynął do AOTM dnia 5 września 2014 r., pismem znak: MZ-PLR-4610-162(1)/KWA/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji.

Do wniosku dołączono komplet analiz:

1. [REDAKTOWANE] Analiza Problemu Decyzyjnego. Tocilizumab (RoActemra®) s.c. w leczeniu pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. NUEVO HTA . Kraków 2014.
2. [REDAKTOWANE] Analiza efektywności klinicznej tocilizumabu (RoActemra®) w postaci podskórnej s.c. w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, NUEVO HTA . Kraków 2014.
3. [REDAKTOWANE] Analiza ekonomiczna tocilizumabu (RoActemra®) w postaci podskórnej s.c. w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), NUEVO HTA . Kraków 2014.
4. [REDAKTOWANE] Analiza wpływu na budżet tocilizumabu (RoActemra®) w postaci podskórnej s.c. w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), NUEVO HTA . Kraków 2014.

W związku z rozbieżnościami przedłożonych analiz względem rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, Prezes Agencji przekazał do Ministra Zdrowia stosowne uwagi pismem z dnia 22 września 2014 r., znak: AOTM-OT-4351-28(3)/SZ/2014. Ministerstwo Zdrowia (MZ) pismem z dnia 23 września 2014 r., znak: MZ-PLR-4610-162(3)/KWA/14 poinformowało wnioskodawcę o zakresie niespełnianych przez analizy dołączone do wniosku wymagań minimalnych, wyznaczając jednocześnie termin ich uzupełniania na 14 dni od otrzymania pisma. Do tego czasu Minister Zdrowia zawiesił bieg procesu oceny wniosku. Poinformował również, że w przypadku upływu terminu uzupełnienia wniosku, postępowanie zostanie podjęte i procedowane w oparciu o zgromadzone dokumenty. Główne zarzuty dotyczyły populacji docelowej opisanej w analizach wnioskodawcy, która różni się od populacji spełniającej kryteria włączenia do programu lekowego opisanej zgodnie z zatwierdzonym przez Ministerstwo Zdrowia projektem programu lekowego. Dnia 28 maja 2014 r. Agencja otrzymała od MZ, pismem z dnia 13 października 2014 r., znak: MZ-PLR-4610-162(4)/KWA/14, wyjaśnienia firmy, w których ustosunkowują się do zarzucanych niezgodności.

Główne zastrzeżenia Agencji dotyczyły rozbieżności pomiędzy opisem populacji w analizach wnioskodawcy a populacją spełniającą kryteria włączenia do programu lekowego. Wnioskodawca w przesłanych uzupełnieniach wyjaśnił, iż populacja docelowa do której odnoszą się analizy wnioskodawcy jest taka sama jak populacja określona w obowiązującym programie lekowym dla tocilizumabu w postaci dożylniej i odpowiada populacji opisanej w projekcie programu lekowego dla tocilizumabu w postaci podskórnej. Wnioskodawca twierdzi, iż zapisy projektu programu lekowego nie spowodują wzrostu liczebności populacji w porównaniu do programu obecnie obowiązującego.

W ocenie Agencji występują minimalne rozbieżności pomiędzy populacjami opisanymi w obowiązującym programie lekowym dla tocilizumabu w postaci dożylniej i w projekcie programu lekowego dla tocilizumabu w postaci podskórnej, w związku z tym istnieje możliwość, iż w analizie wpływu na budżet liczebność populacji docelowej może ulec zwiększeniu. Szczegóły i wyjaśnienia znajdują się w kolejnych rozdziałach niniejszej AWA.

Obecnie lek RoActemra (tocilizumab) w postaci dożylniej finansowany jest w ramach programu „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)”.

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

Produkt leczniczy RoActemra był już przedmiotem oceny Agencji. Lek był oceniany w leczeniu RZS oraz MIZS (młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów). Dokumenty wydane przez Agencję odnoszące się do wnioskowanego wskazania (RZS) opisano w poniższej tabeli.

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia.

Dokumenty	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
-----------	---------------------------------	-------------------------------------



## Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) o przebiegu agresywnym.

Nr i data wydania		
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 13/4/2010 dnia 15.02.2010 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego tocilizumab (RoActemra) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ”, jako świadczenia gwarantowanego</p> <p>Rekomendacja nr 9/2010 Prezesa AOTM z dnia 15.02.2010r. w sprawie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego tocilizumab (RoActemra) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ”, jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p><b>Zalecenia:</b> RK uznaje za <b>zasadne zakwalifikowanie</b> świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego tocilizumab (RoActemra) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ”, jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem, że koszt leczenia nie będzie wyższy niż koszt „terapii inicjującej” w leczeniu RZS, na okres dwóch lat, po których podmiot odpowiedzialny przedstawi dane dotyczące bezpieczeństwa leku.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Tocilizumab (RoActemra) jest substancją o nowym mechanizmie działania (monoklonalne przeciwciało przeciw receptorowi IL-6), którego wprowadzenie w programie terapeutycznym poszerzy możliwości leczenia po niepowodzeniach uprzednich terapii dla chorych cierpiących na reumatoidalne zapalenie stawów. Rada uznała za wiarygodną analizę pośrednią przedstawioną przez wnioskodawcę w zakresie efektywności klinicznej, jednak z powodu zbyt krótkiego czasu stosowania preparatu zaleciła monitorowanie bezpieczeństwa w okresie 2 lat.</p>	<p><b>Zalecenia:</b> Prezes Agencji <b>rekomenduje zakwalifikowanie</b> świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego tocilizumab (RoActemra) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Wprowadzenie do programów lekowych tocilizumabu może umożliwić skuteczne leczenie chorych, którzy nie odpowiadają na obecnie dostępne metody terapii. W ramach analizy efektywności klinicznej przeprowadzono porównania bezpośrednie, których wyniki wskazały, że w zakresie większości punktów końcowych tocilizumab okazał się skuteczniejszy. Ocena efektywności klinicznej tocilizumabu wykonana na podstawie porównań pośrednich tocilizumabu w skojarzeniu z MTZ, w zakresie głównych punktów końcowych, wskazała większą skuteczność tocilizumabu w terapii skojarzonej w stosunku do terapii w schematach porównywanych. Podkreślić należy wyższą skuteczność w zakresie punktu końcowego - uzyskanie remisji choroby wg DAS28.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 109/2012 z dnia 30.10.2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) EAN 5909990678273, we wskazaniu: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06).</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 110/2012 z dnia 30.10.2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) EAN 5909990678259, we wskazaniu: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06).</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 111/2012 z dnia 30.10.2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) EAN 5909990678266, we wskazaniu: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06).</p> <p>Rekomendacja nr 99/2012 z dnia 30.10.2012 r. Prezesa AOTM w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) 20 mg/ml, 1 fio ka 4 ml, EAN 5909990678273, w ramach programu lekowego „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06) tocilizumabem”.</p> <p>Rekomendacja nr 100/2012 z dnia 30.10.2012 r. Prezesa AOTM w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) 20 mg/ml, 1 fio ka 20 ml, EAN 5909990678266</p>	<p><b>Zalecenia:</b> RP <b>uważa za niezasadne</b> finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) tocilizumabem”.</p> <p>Jednocześnie Rada <b>pozytywnie opiniuje</b> finansowanie produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) <b>w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu</b> „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, w odrębnej grupie limitowej wydawanego bezpłatnie, w leczeniu chorych na RZS w II lub dalszej linii leczenia biologicznego. Rada akceptuje zaproponowany instrument dzielenia ryzyka.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Tocilizumab jest lekiem biologicznym (innym niż inhibitory TNF), modyfikującym przebieg choroby po niepowodzeniu leczenia pierwszym inhibitorem TNF. Lek ten jest również zalecany w przypadku pojawienia się zjawisk niepożądanych po innych lekach modyfikujących przebieg choroby. Włączenie tocilizumabu do istniejącego programu wielolekowego ułatwi dobór właściwego leku w agresywnym reumatoidalnym zapaleniu stawów.</p>	<p><b>Zalecenia:</b> Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab): 20 mg/ml, 1 fiołka 4 ml, EAN 5909990678273; 20 mg/ml, 1 fiołka 20 ml, EAN 5909990678266; 20 mg/ml, 1 fiołka 10 ml, EAN 5909990678259 w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06) tocilizumabem”.</p> <p>Jednocześnie, przechylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, Prezes Agencji <b>uważa za zasadne</b> finansowanie produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) <b>w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu</b> „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”, w leczeniu chorych na RZS w II lub dalszej linii leczenia biologicznego.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06) tocilizumabem”.</p> <p>Jednocześnie, w ślad za sugestią Rady Przejrzystości zawartą w stanowisku, Prezes Agencji przychylił się do finansowania ww. technologii medycznej, w odrębnej grupie limitowej, wydawanej bezpłatnie, w leczeniu chorych na RZS w II lub dalszej linii leczenia biologicznego. W odniesieniu do II linii leczenia, przeprowadzone w analizie klinicznej porównanie pośrednie wskazuje, że tocilizumab w skojarzeniu z MTX, jest istotnie statystycznie skuteczniejszy od terapii rytuksymabem w skojarzeniu z MTX w zakresie miar bezwzględnych dla prawdopodobieństwa osiągnięcia odpowiedzi ACR70 po 3 miesiącach i dla prawdopodobieństwa uzyskania remisji DAS28 po 6 miesiącach. Część rekomendacji międzynarodowych, w tym wytyczne EULAR wskazują, że zgodnie z aktualną praktyką, terapią</p>

## Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) o przebiegu agresywnym.

<p>w ramach programu lekowego „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06) tocilizumabem”.</p> <p>Rekomendacja nr 101/2012 z dnia 30.10.2012 r. Prezesa AOTM w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) 20 mg/ml, 1 fio ka 10 ml, EAN 5909990678259 w ramach programu lekowego „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06) tocilizumabem”.</p>		<p>pierwszego wyboru po niepowodzeniu leczenia klasycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, jest zastosowanie inhibitora TNF w skojarzeniu z MTX. Dopiero po niepowodzeniu leczenia pierwszym inhibitorem TNF rozważana jest terapia tocilizumabem. Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady, akceptuje zaproponowany instrument dzielenia ryzyka.</p>
--	--	--

## 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Aktualnie Agencja oceniła abatacept (2 krotnie), certolizumab, golimumab, rytuksymab (1 krotnie) oraz leki w ramach programu zdrowotnego dotyczącego RZS (7 krotnie).

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

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<b>abatacept</b>			
<p>Orencia (abatacept), roztwór do wstrzykiwań, 125 mg, 4 ampulko-strzykawki, EAN: 5909991004637 Orencia (abatacept), roztwór do wstrzykiwań, 250 mg, 1 fiołka+strzykawka EAN: 5909990042296, stosowane w ramach programu lekowego - leczenie abataceptem RZS i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD 10 M05, M06, M08)</p>	<p>Stanowisko RP nr 93/2014 z dnia 24.03.2014 r. Stanowisko RP nr 94/2014 z dnia 24.03.2014 r.  Rekomendacja Prezesa Agencji nr 82/2014 z dnia 24.03.2014 r.</p>	<p><b>Zalecenia:</b> RP uważa za <b>niezasadne objęcie refundacją</b> leku Orencia (abatacept) w ramach programu lekowego: leczenie abataceptem RZS i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym. Jednocześnie Rada uznaje za <b>zasadne dodatkowo</b> nowej substancji czynnej – abatacept, <b>do programu</b> „Leczenie RZS i MIZS o przebiegu agresywnym”. Lek powinien być dostępny dla chorych bezpłatnie. Rada sugeruje utworzenie wspólnej nowej grupy limitowej dla wszystkich leków biologicznych stosowanych w reumatologii. Rada uznaje za zasadne uwagi do programu lekowego dotyczące zwiększenia elastyczności momentu włączenia terapii biologicznej. Rada akceptuje zaproponowany instrument dzielenia ryzyka (RSS) dla obu wskazań.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Umiarkowanej jakości dowody naukowe wskazują na porównywalną skuteczność abataceptu i innych leków biologicznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu. Zdaniem Rady nie ma jednak uzasadnienia dla formułowania osobnego programu lekowego dla abataceptu. Podobnie jak w przypadku pozostałych leków biologicznych zasadne jest jego włączenie do istniejącego programu obejmującego także inne leki biologiczne.</p>	<p><b>Zalecenia:</b> Prezes Agencji <b>rekomenduje objęcie refundacją</b> przedmiotowych produktów leczniczych do stosowania w ramach programu lekowego - leczenie abataceptem RZS i MIZS o przebiegu agresywnym (ICD 10 M05, M06, M08).</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Prezes Agencji uznaje za wskazane dodanie wnioskowanej substancji czynnej, do obecnie funkcjonującego programu lekowego. Nie ma uzasadnienia dla formułowania osobnego programu lekowego dla abataceptu. Lek powinien być dostępny dla chorych bezpłatnie, w ramach wspólnej nowej grupy limitowej dla wszystkich leków biologicznych stosowanych w reumatologii. Prezes Agencji uznaje za zasadne uwagi zgłoszone do wnioskowanego programu lekowego dotyczące zwiększenia elastyczności momentu włączenia terapii biologicznej. Dostępne dowody naukowe wskazują na porównywalną skuteczność abataceptu i innych leków biologicznych stosowanych we wnioskowanych wskazaniach. Prezes Agencji akceptuje zaproponowany RSS dla obu wskazań, który pozwala na utrzymanie kosztów refundacji na poziomie porównywalnym z innymi lekami o podobnej skuteczności.</p>
<p>Leczenie RZS przy wykorzystaniu produktu leczniczego abatacept (Orencia®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego (TPZ) Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ)</p>	<p>Stanowisko RK nr 12/4/2010 z dnia 15.02.2010 r.  Rekomendacja Prezesa Agencji nr 8/2010 z dnia 15.02.2010 r.</p>	<p><b>Zalecenia:</b> RK uznaje za <b>niezasadne zakwalifikowanie</b> niniejszego świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił danych, które w ocenie Rady usuwałyby poprzednie zastrzeżenia do równoważności klinicznej abataceptu i rytuksymabu, a przedstawiona analiza pośrednia nie spełnia wszystkich wymagań krytycznych stawianych takim porównaniom. Ponadto, brak jest pełnej oceny bezpieczeństwa stosowania</p>	<p><b>Zalecenia:</b> Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> zakwalifikowania niniejszego świadczenia opieki zdrowotnej, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> W przedstawionych Agencji materiałach dowodowych brak jest bezpośrednich porównań abataceptu z technologią powszechnie stosowaną w praktyce klinicznej w kraju. Przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny analiza skuteczności wykonana na podstawie porównań</p>

		abataceptu.	pośrednich nie wskazuje istotnych statystycznie różnic dla analizowanych punktów końcowych. Skuteczność abataceptu w skojarzeniu z MTX jest porównywalna do skuteczności terapii komparatywnej. Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona na podstawie porównań pośrednich dla sześciomiesięcznego horyzontu czasowego, wskazuje na porównywalny lub nieco korzystniejszy profil bezpieczeństwa abataceptu w stosunku do terapii komparatywnej. Niektóre doniesienia wskazują na możliwość wystąpienia długofalowych potencjalnych ryzyk zdrowotnych z uwagi na niedokładnie poznany profil bezpieczeństwa abataceptu. Analiza ekonomiczna minimalizacji kosztów, przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny, nie spełnia niektórych wytycznych oceny technologii medycznych. Jej wyniki nie są korzystne dla terapii abataceptem. Przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny analiza kosztów konsekwencji objęła ty ko porównanie abataceptu z placebo.
<b>certolizumab</b>			
Cimzia (certolizumab pegol) 200 mg/ml, 2 ampułkostrzykawki, EAN 5909990734894, w ramach programu lekowego „Leczenie RZS o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) certolizumabem pegol”	Stanowisko RK/RP nr 71/2012 z dnia 10.10.2012 r.  Rekomendacja Prezesa Agencji nr 61/2012 z dnia 10.10.2012 r.	<b>Zalecenia:</b> Rada uważa <b>za zasadne finansowanie</b> ze środków publicznych przedmiotowego produktu leczniczego w leczeniu agresywnego, RZS u dorosłych, u których mimo leczenia po 6 miesiącach pełnymi dawkami dwu syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby, w tym MTX nie uzyskano remisji. Leczenie należy przerwać, jeśli po 3 miesiącach nie ma wstępnej poprawy (zmniejszenie DAS28 o 1,2) lub jeśli po 6 miesiącach nie uzyskano niskiej aktywności/remisji choroby o kolejnej 1,2. Z kolei u pacjentów odpowiadających wyraźnie na leczenie terapia powinna być kontynuowana przez kolejny jeden rok, z monitorowaniem odpowiedzi co 90 dni. Sugerowany poziom odpłatności dla pacjentów: bezpłatnie. Lek powinien być wprowadzony do istniejącego programu wielolekowego dla adalimumabu, etanerceptu i infliksimabu, ale jego cena nie powinna być wyższa od tych leków. Rada proponuje obniżenie ceny leku do poziomu cen obecnie stosowanych leków anty-TNF. Lek powinien być wprowadzony do refundacji na okres 2 lat i po tym okresie powinno się przeanalizować jego skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo przy długoczasowym podawaniu. <b>Uzasadnienie:</b> Produkt leczniczy Cimzia (certolizumab pegol) należy do grupy inhibitorów TNF-alfa nowej generacji, co daje nową opcję terapeutyczną, szczególnie u chorych nietolerujących metotreksatu. Z drugiej strony lek nie jest istotnie skuteczniejszy od dotychczasowych inhibitorów i brak jest pewnych danych na temat długoterminowego bezpieczeństwa. Jednak zdaniem ekspertów powinien wejść do zestawu leków refundowanych w terapii RZS. Podawany podskórnie 2 razy w miesiącu stanowi dogodną do stosowania postać leku.	<b>Zalecenia:</b> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska RP <b>uznaje za zasadne</b> objęcie refundacją przedmiotowego produktu leczniczego w ramach istniejącego programu wielolekowego „Leczenie RZS i MIZS o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”. Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją przedmiotowego produktu leczniczego w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie RZS o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06) certolizumabem pegol”. <b>Uzasadnienie:</b> Odnalezione dowody naukowe i opinie ekspertów wskazują iż produkt leczniczy Cimzia (Certolizumab pegol) posiada udowodnioną skuteczność w porównaniu do placebo oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa w agresywnym RZS, poprawia jakość życia chorych oraz posiada wygodny sposób podania (wstrzyknięcie podskórne 2 razy w miesiącu). Skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii jest porównywalne do aktualnie finansowanych inhibitorów TNF-alfa, stanowi opcję terapeutyczną dla chorych opornych na dotychczasowe leczenie, w tym biologiczne. Prezes proponuje obniżenie kosztu terapii do poziomu kosztu terapii obecnie stosowanych leków anty-TNF.
<b>golimumab</b>			

## Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) o przebiegu agresywnym.

<p>Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 ampułkostrzykawka; EAN: 5909990717200;</p> <p>Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 wstrzykiwacz; EAN: 5909990717187 w ramach programu lekowego: leczenie golimumabem reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym</p>	<p>Stanowisko RP nr 143/2013 z dnia 29.07.2013 r.</p> <p>Stanowisko RP nr 144/2013 z dnia 29.07.2013 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 91/2013 z dnia 29.07.2013 r.</p>	<p><b>Zalecenia:</b> Rada uważa za <b>niezasadne finansowanie</b> ze środków publicznych niniejszych produktów leczniczych w ramach programu lekowego „Leczenie golimumabem RZS o przebiegu agresywnym”.</p> <p>Jednocześnie Rada uważa za <b>zasadne finansowanie</b> tych produktów leczniczych w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu lekowego „Leczenie RZS oraz MIZS o przebiegu agresywnym” w I linii leczenia RZS w skojarzeniu z MTX, wydawanego bezpłatnie w ramach oddzielnej grupy limitowej, ale pod warunkiem osiągnięcia kosztu terapii na poziomie najniższego rzeczywistego kosztu terapii rocznej spośród obecnie finansowanych w tym programie leków z grupy inhibitorów TNF-alfa.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Produkt leczniczy Simponi (golimumab) należy do grupy inhibitorów TNF-alfa, co daje dodatkową opcję terapeutyczną drugiej strony lek nie jest istotnie skuteczniejszy od dotychczas finansowanych inhibitorów TNF-alfa. Brak jest badań bezpośrednio porównujących golimumab z innymi lekami z tej grupy, a porównania pośrednie obciążone są znaczną niepewnością. Również brak jest badań bezpośrednio porównujących golimumab z lekami stosowanymi w leczeniu RZS o innych mechanizmach działania w kolejnych liniach leczenia, a porównania pośrednie mogą być obciążone znaczącymi błędami i nie wskazują na wyższą skuteczność omawianej technologii lekowej.</p>	<p><b>Zalecenia:</b> Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją przedmiotowych produktów leczniczych, w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie golimumabem RZS o przebiegu agresywnym.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Równocześnie Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska RP, uważa za <b>zasadne finansowanie</b> niniejszego produktu leczniczego, w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu lekowego „Leczenie RZS oraz MIZS o przebiegu agresywnym” w I linii leczenia RZS w skojarzeniu z MTX.</p> <p>Wnioskowany produkt byłby dostępny dla pacjenta bezpłatnie i finansowany w ramach oddzielnej grupy limitowej, pod warunkiem dostosowania kosztu terapii rocznej do poziomu najniższego rzeczywistego kosztu terapii spośród obecnie finansowanych inhibitorów TNF-alfa umieszczonych w ww. programie lekowym.</p> <p>Brak jest badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo golimumabu z innymi inhibitorami TNF-alfa a wyniki porównań pośrednich nie wskazują na istotne różnice między skutecznością i bezpieczeństwem golimumabu a pozostałymi inhibitorami TNF-alfa. Brak jest również badań bezpośrednio porównujących golimumab z lekami stosowanymi w leczeniu RZS o innych mechanizmach działania w kolejnych liniach leczenia. Golimumab nie jest istotnie skuteczniejszy od dotychczas finansowanych inhibitorów TNF-alfa.</p>
<b>rytuksymab</b>			
<p>„leczenie RZS przy wykorzystaniu produktu leczniczego rituximab (Mabthera)”</p>	<p>Stanowisko RK nr 94/2011 z dnia 07.11.2011 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 79/2011 z dnia 07.11.2011 r.</p>	<p><b>Zalecenia:</b> RK uważa za <b>zasadne utrzymanie finansowania</b> świadczenia gwarantowanego „Leczenie RZS przy wykorzystaniu produktu leczniczego rituximab (Mabthera)” pod warunkiem znaczącego obniżenia ceny.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Rytuksymab powinien być finansowany ze środków publicznych jako lek kolejnego rzutu, po niepowodzeniu kuracji lekami syntetycznymi (I linia) oraz lekami anty-TNF alfa (II linia). Zaletą rytuksymabu jest inny mechanizm działania, rozszerzający możliwości terapii u chorych, którzy nie odpowiadają na wcześniej zastosowane metody leczenia. Efektywność kliniczna rytuksymabu we wspomnianym wskazaniu jest porównywalna do efektywności pozostałych leków stosowanych w TPZ leczenia RZS. Jednocześnie, mając na uwadze opłacalność i wpływ na budżet płatnika publicznego, Rada wydaje pozytywną rekomendację pod warunkiem znaczącego obniżenia ceny produktu.</p>	<p><b>Zalecenia:</b> Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej. Jednocześnie warunkiem pozostawienia aktualnego sposobu finansowania przedmiotowej terapii jest znaczne obniżenie ceny produktu leczniczego.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Rytuksymab w leczeniu RZS jest finansowany w Polsce ze środków publicznych w ramach TPZ „Leczenie RZS i MIZS o przebiegu agresywnym”.</p> <p>Zgodnie z wynikami opublikowanych doniesień naukowych efektywność kliniczna rytuksymabu w przedmiotowym wskazaniu jest porównywalna do efektywności klinicznej pozostałych leków stosowanych, zgodnie z wytycznymi, w tym wskazaniu. Z uwagi na mechanizm działania rytuksymabu znajduje on zastosowanie w drugiej lub trzeciej linii leczenia pacjentów z RZS.</p>
<b>Leki stosowane w ramach programu RZS</b>			
<p>„Leczenie lekami biologicznymi RZS i MIZS o przebiegu agresywnym”</p>	<p>Stanowisko RK nr 108/2011 z dnia 19.12.2011 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji</p>	<p><b>Zalecenia:</b> RK uważa za <b>zasadne usunięcie</b> niniejszego świadczenia gwarantowanego w dotychczasowym brzmieniu z wykazu świadczeń gwarantowanych.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Pozytywna opinia Rady w</p>	<p><b>Zalecenia:</b> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych niniejszego świadczenia opieki zdrowotnej w dotychczasowym kształcie.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Usunięcie</p>

## Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) o przebiegu agresywnym.

	nr 92/2011 z dnia 19.12.2011 r.	sprawie usunięcia niniejszego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych ma umożliwić kwalifikację jako świadczenia gwarantowanego nowej wersji programu. Szczegółową argumentację w zakresie zasadności kwalifikacji nowego programu zawarto w odrębnym stanowisku (patrz poniżej).	przedmiotowego świadczenia związane jest z przygotowaniem dla Ministra Zdrowia rekomendacji nr 93/20112 Prezesa Agencji z dnia 19.12.2011 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania niniejszego świadczenia opieki zdrowotnej w nowym brzmieniu (patrz poniżej).
„Leczenie lekami biologicznymi RZS i MIZS o przebiegu agresywnym”	Stanowisko RK nr 109/2011 z dnia 19.12.2011 r.  Rekomendacja Prezesa Agencji nr 93/2011 z dnia 19.12.2011 r.	<u>Zalecenia:</u> RK uważa za <b>zasadne zakwalifikowanie</b> niniejszego świadczenia opieki zdrowotnej w nowym brzmieniu jako świadczenia gwarantowanego pod warunkiem obniżenia ceny terapii tocilizumabem do poziomu ceny terapii innymi biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby.  <u>Uzasadnienie:</u> W proponowanym programie leczenia RZS i MIZS o przebiegu agresywnym prowadzone będą terapie stosowane w aktualnie działającym programie, pozytywnie zaopiniowane przez RK w poprzednich stanowiskach oraz zostanie włączony nowy lek – tocilizumab – który również został już pozytywnie zarekomendowany przez Radę. Rada podtrzymuje zalecenie dotyczące obniżenia ceny tocilizumabu – dowody naukowe wskazują, że korzyści ze stosowania tego leku są porównywalne do korzyści ze stosowania pozostałych leków biologicznych, wobec czego koszt terapii tocilizumabem dla płatnika nie powinien być wyższy od kosztu pozostałych terapii biologicznych stosowanych w programie.	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji <b>rekomenduje zakwalifikowanie</b> niniejszego świadczenia opieki zdrowotnej, jako świadczenia gwarantowanego, w nowym kształcie, z uwzględnieniem substancji czynnej tocilizumabu, pod warunkiem obniżenia kosztu terapii z zastosowaniem tej substancji czynnej, do poziomu kosztu terapii innymi biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby.  <u>Uzasadnienie:</u> Kluczową zmianą w przedłożonym przez Ministra Zdrowia projekcie TPZ jest włączenie do terapii RZS nowej substancji czynnej – tocilizumabu.  Zgodnie z dostępnymi dowodami naukowymi, korzyści ze stosowania tocilizumabu są porównywalne do korzyści z terapii pozostałymi lekami biologicznymi. Jednocześnie zarówno z analiz podmiotu odpowiedzialnego, jak i oszacowań skutków finansowych przedstawionych przez NFZ wynika, iż wprowadzenie tocilizumabu do programu spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego.
„Leczenie RZS i MIZS lekami modyfikującymi o dużej i umiarkowanej aktywności choroby w warunkach ambulatoryjnych”	Stanowisko RK nr 35/12/2010 z dnia 24.05.2010 r.  Rekomendacja Prezesa Agencji nr 15/2010 z dnia 24.05.2010 r.	<u>Zalecenia:</u> RK uznaje za <b>zasadną zmianę warunków realizacji</b> świadczenia „Leczenie RZS i MIZS lekami modyfikującymi o dużej i umiarkowanej aktywności choroby w warunkach ambulatoryjnych” zgodnie z propozycją przedstawioną w zleceniu Ministra Zdrowia.  <u>Uzasadnienie:</u> Rada uznała, że zaproponowane przez Ministerstwo Zdrowia zmiany są odzwierciedleniem aktualnej praktyki klinicznej, ich przeprowadzenie leży w interesie pacjentów i nie będą miały one istotnego wpływu na budżet płatnika publicznego.	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje <b>zmianę warunków realizacji</b> niniejszego świadczenia gwarantowanego realizowanego w zakresie programu zdrowotnego, w kształcie proponowanym zleceniem Ministra Zdrowia z dnia 8 kwietnia 2010 r. (znak pisma: MZ-PL-460-9735-46/BRB/10).  <u>Uzasadnienie:</u> Zaproponowane zmiany warunków realizacji przedmiotowego świadczenia, realizowanego w ramach programu zdrowotnego, zostały uznane przez ekspertów klinicznych i konsultantów krajowych z dziedzin medycyny odpowiednich dla przedmiotowego świadczenia, a w opinii Prezesa NFZ, „umożliwią skuteczne leczenie dzieci (...), w przypadkach, w których jedyną opcją było wnioskowanie o zgodę na leczenie biologiczne (...)”. Zaproponowane zmiany warunków realizacji świadczenia, w opinii Prezesa NFZ, nie będą miały negatywnych skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych.
„Leczenie RZS i MIZS o przebiegu agresywnym”	Stanowisko RK nr 36/12/2010 z dnia 24.05.2010 r.  Rekomendacja Prezesa Agencji nr 17/2010 z dnia 24.05.2010 r.	<u>Zalecenia:</u> RK uznaje za <b>zasadną zmianę warunków realizacji</b> świadczenia „Leczenie RZS i MIZS lekami modyfikującymi o dużej i umiarkowanej aktywności choroby w warunkach ambulatoryjnych” zgodnie z propozycją przedstawioną w zleceniu Ministra Zdrowia.  <u>Uzasadnienie:</u> Rada uznała, że zaproponowane przez Ministerstwo	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zmianę poziomu oraz sposobu finansowania, a także zmianę warunków realizacji niniejszego świadczenia gwarantowanego w kształcie zaproponowanym w zleceniu Ministra Zdrowia z dnia 8 kwietnia 2010 r. (znak pisma: MZPLE-460-9735-45/BRB/10).

## Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) o przebiegu agresywnym.

		Zdrowia zmiany są odzwierciedleniem aktualnej praktyki klinicznej, ich przeprowadzenie leży w interesie pacjentów a zapisy dotyczące leflunomidu są zgodne z poprzednim stanowiskiem Rady dotyczącym sposobu finansowania tej technologii medycznej.	<u>Uzasadnienie:</u> Przeprowadzenie zmian zaproponowanych przez Ministerstwo Zdrowia leży w interesie pacjentów. Zaproponowane zmiany warunków realizacji świadczenia zostały uznane przez ekspertów klinicznych i konsultantów krajowych z dziedzin medycyny odpowiednich dla przedmiotowego świadczenia.
Leczenie RZS i MIZS lekami modyfikującymi o dużej i umiarkowanej aktywności choroby w warunkach ambulatoryjnych	Stanowisko RK nr 19/10/26/2009 z dnia 14.12.2009 r.  Rekomendacja Prezesa Agencji nr 12/2009 z dnia 14.12.2009 r.	<u>Zalecenia:</u> RK uważa za <b>zasadne zakwalifikowanie programów</b> zdrowotnych, m.in.: Leczenie RZS i MIZS lekami modyfikującymi o dużej i umiarkowanej aktywności choroby w warunkach ambulatoryjnych.  <u>Uzasadnienie:</u> Wnioskowane świadczenia były już przedmiotem obrad i zostały pozytywnie zaopiniowane przez RK. W świetle zaprezentowanych danych, świadczenia te istotnie poprawiają dostęp pacjentów do nowoczesnych terapii w wymienionych schorzeniach.	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji <b>rekomenduje zakwalifikowanie</b> niniejszego świadczenia opieki zdrowotnej, w zakresie programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego, realizowanego zgodnie z warunkami realizacji zaproponowanymi w zleceniu Ministra Zdrowia z dnia 3.11.2009 r. (znak pisma: MZ-PL-460-9759-1/EM/09).  <u>Uzasadnienie:</u> Finansowanie ze środków publicznych przedmiotowego świadczenia istotnie poprawi dostęp pacjentów do nowoczesnych terapii w wymienionym schorzeniu, przy zapewnieniu należytego monitorowania pacjentów i optymalizacji wydatkowania finansowych środków publicznych.
Leczenie RZS i MIZS o przebiegu agresywnym	Stanowisko RK nr 20/10/26/2009 z dnia 14.12.2009 r.  Rekomendacja Prezesa Agencji nr 25/2009 z dnia 14.12.2009 r.	<u>Zalecenia:</u> RK uważa za <b>zasadne zmiany zaproponowane</b> w pismach Ministra Zdrowia z dnia 3.11.2009 (pismo znak MZ-PL-460-9759-1/EM/09 oraz MZ-PL-460-9759-2/EM/09) polegające na zmianie warunków realizacji niektórych TPZ.  <u>Uzasadnienie:</u> Wnioskowane świadczenia były już przedmiotem obrad RK i zostały w większości pozytywnie zaopiniowane. W świetle zaprezentowanych danych, świadczenia te istotnie poprawiają dostęp pacjentów do nowoczesnych terapii w wymienionych schorzeniach.	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji <b>rekomenduje zmianę</b> warunków realizacji niniejszego świadczenia gwarantowanego w zakresie programu zdrowotnego, w kształcie zaproponowanym zleceniem Ministra Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r. (znak pisma: MZ-PL-460-9759-1/EM/09).  <u>Uzasadnienie:</u> Zmiany zaproponowane w zleceniu Ministra Zdrowia, polegają na zmianie niektórych warunków realizacji niniejszego świadczenia, co istotnie poprawi dostęp pacjentów do nowoczesnych terapii w wymienionym schorzeniu przy zapewnieniu należytego monitorowania pacjentów i optymalizacji wydatkowania finansowych środków publicznych.
Leczenie RZS etanerceptu (Enbrel), adalimumabu (Humira), infliksimabu (Remicade) oraz wyłonienia „terapii inicjującej”	Uchwała nr 52/15/2008 z dnia 16.10.2008 r.	<u>Zalecenia:</u> RK <b>rekomenduje kontynuowanie finansowania</b> etanerceptu (Enbrel), infliksimabu (Remicade), adalimumabu (Humira) w ramach pierwszego rzutu leczenia biologicznego RZS w TPZ prowadzonym przez NFZ z uwzględnieniem wyboru w terapii inicjującej leku aktualnie najtańszego.  <u>Uzasadnienie:</u> Na podstawie dostępnych analiz oraz opinii należy uznać, że efektywność kliniczna wszystkich wymienionych w rekomendacji leków przeciw TNF $\alpha$ jest podobna i że każdy z nich może być zastosowany przy rozpoczynaniu leczenia biologicznego RZS. Wobec tego stosowanie leczenia w ramach TPZ finansowanego ze środków publicznych powinno rozpoczynać się od podania leku najmniej kosztownego. Wyniki analiz wskazują, że obecnie najmniej kosztowną terapią jest infliksimab.	Nie dotyczy.

Ponadto AOTM oceniła następujące produkty lecznicze:

- Arava (leflunomid) w II rzucie leczenia aktywnej postaci RZS u dorosłych, w ramach wykazu leków refundowanych, który Rada Konsultacyjna (RK) rekomendowała do finansowania ze środków

publicznych w dniu 03.08.2009 r. (stanowisko nr 50/15/2009) oraz w RZS, który RK rekomendowała do nieumieszczenia na liście leków, ze względu na jego dostępność w programie lekowym, który umożliwił właściwą kontrolę kwalifikacji i prowadzenia pacjentów w dniu 09.06.2008 r. (uchwała nr 26/08/2008);

- Lodotra (prednison) we wskazaniu: aktywna postać RZS, dla którego RK uznała za zasadne niezakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego w dniu 30.01.2012 r. (stanowisko nr 12/2012);
- Movalis (meloksikam) w RZS, chorobie zwyrodnieniowej oraz zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa, dla którego RK rekomendowała niefinansowanie ze środków publicznych w dniu 21.06.2010 r. (stanowisko nr 44/13/2010);
- Seractil (deksibuprofen) w leczeniu RZS, choroby zwyrodnieniowej stawów oraz bólów pochodzenia mięśniowo-szkieletowego, dla którego RK rekomendowała finansowanie w ramach wykazu leków refundowanych, pod warunkiem dostosowania kosztów terapii deksibuprofenem do poziomu kosztów terapii ibuprofenem w dniu 17.11.2008 r. (stanowisko nr 60/17/2008).

## 2.4. Problem zdrowotny

### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

**ICD-10: M 05 (Serododatnie reumatoidalne zapalenie stawów)**

**M 06 (Seroujemne reumatoidalne zapalenie stawów)**

**Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS, gościec)** jest przewlekłą chorobą układową tkanki łącznej o podłożu autoimmunologicznym. Charakteryzuje się nieswoistym zapaleniem symetrycznym stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych. Prowadzi ona do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci. W zależności od obecności lub braku autoprzeciwciał w surowicy (czynnik reumatoidalny RF) wyróżnia się serologicznie dodatni lub ujemny RZS.

### Epidemiologia

Częstość występowania RZS wynosi 0,3-2,0%, najczęściej przyjmuje się chorobowość 1,0%. Szczyt zachorowalności przypada na 4. i 5. dekadę życia. Kobiety chorują 3 razy częściej niż mężczyźni. W większości przypadków (55-65%) RZS rozwija się w ciągu kilku tygodni, bez istotniejszych objawów. Rzadziej (ok. 10-15% chorych), choroba rozwija się nagle, w ciągu kilku dni. U pozostałych osób (15-20%) – w ciągu kilkunastu dni. RZS jest chorobą nieuleczalną, postępującą, w leczeniu której dąży się do uzyskania i utrzymania jak najdłuższej remisji, a co z tym związane – poprawy jakości życia. Szacuje się że ok. 50% chorych po 5 latach traci zdolność do pracy, a po 10 latach liczba ta wzrasta do 100%.

### Etiologia i patogeneza

Przyczyny choroby nie są znane. Najprawdopodobniej istotne są czynniki infekcyjne, genetyczne i immunologiczne. Uznaje się, że do rozwoju choroby dochodzi w wyniku pobudzenia limfocytów T ego- lub endogennym antygenem u osób, które wykazują predyspozycje genetyczne. W ostatnim czasie sugeruje się związek aktywności limfocytów Th17 z rozwojem RZS. Występują one często w błonie maziowej osób chorych, nie stwierdza się ich raczej u osób zdrowych. Limfocyty Th17 silnie pobudzają makrofagi do wydzielania cytokin prozapalnych – m.in. kluczowych TNF-alfa, IL-1, IL-6. Dochodzi przy tym do zmniejszenia uwalniania cytokin przeciwzapalnych. TNF-alfa jest odpowiedzialny głównie za uwalnianie metaloproteinaz niszczących kości i chrząstki, zwiększanie przenikania do miejsc zmienionych chorobowo innych czynników prozapalnych, uwrażliwienie włókien bólowych na prostaglandyny, w wyniku czego dochodzi do wyzwolenia bólu. IL-1 oraz IL-6 odpowiedzialne są za reakcje ostrej fazy, ich wydzielanie pobudzane jest dodatkowo przez TNF-alfa. Ponadto, o związek z rozwojem RZS podejrzewa się limfocyty B, które produkują cytokiny prozapalne. Terapie eliminujące limfocyty B są często skuteczne w leczeniu RZS, co wspiera teorię ich udziału w procesie chorobowym.

### Obraz kliniczny

Najczęściej do pierwszych charakterystycznych objawów RZS należą ból i obrzęk symetrycznych małych stawów, zazwyczaj rąk i stóp (częściej pierwszymi zajętymi stawami są stawy rąk), w późniejszym czasie dochodzi do zajęcia procesem chorobowym dużych stawów, np. kolanowych i barkowych. Obserwuje się także sztywność poranną zwykle utrzymującą się ponad godzinę, co spowodowane jest gromadzeniem się płynu w tkankach w czasie snu. Stawy są bolesne podczas ucisku, obrzęknięte i nieznacznie ocieplone bez zaczerwienienia. Objawom tym towarzyszą ogólne rozbicie i zmęczenie, ból mięśni, sztywność stawów i ograniczoność ich ruchów, stan podgorączkowy, brak łaknienia, chudnięcie. W późnym okresie widoczne są deformacje stawów (podwichnięcia, deformacje typu łabędziej szyjki/palce butonierkowe, odchylenie łokciowe) prowadzące z czasem do niepełnosprawności ruchowej o różnym nasileniu w zależności od

przebiegu choroby. Oprócz zmian w obrębie stawów, stan chorego pogarszają zmiany zlokalizowane poza stawami. Należą do nich m.in.:

- guzki reumatoidalne – charakterystyczne małe niebolesne stwardnienia/zgrubienia podskórne, zlokalizowane głównie na przedramionach oraz w miejscach naturalnie narażonych na ucisk, mogą też występować w narządach wewnętrznych i niekorzystnie wpływać na ich funkcjonowanie (np. zwłóknienia, zrosty, zakażenia),
- zmiany w obrębie układu krążenia – zapalenie osierdzia, zmiany w mięśniu serca, zmiany zastawkowe, nadciśnienie płucne, miażdżyca, choroba zakrzepowo-zatorowa,
- zmiany w płucach – zapalenie opłucnej, włóknienie, zrosty,
- zmiany w narządzie wzroku w przebiegu wtórnego zespołu Sjögrena,
- zmiany w nerkach głównie w wyniku działań niepożądanych stosowanej farmakoterapii,
- zapalenie naczyń,
- zmiany w układzie nerwowym – zespół cieśni nadgarstka, polineuropatie,
- powiększenie węzłów chłonnych,
- powiększenie śledziony.

### Leczenie i cele leczenia

Leczenie pacjentów z RZS obejmuje farmakoterapię, rehabilitację ruchową oraz w wybranych przypadkach interwencję chirurgiczną. Za każdym razem terapia powinna być zindywidualizowana i uwzględniać stopień zaawansowania choroby, jej aktywność, obecność chorób towarzyszących, wcześniej stosowane leczenie, a także możliwości pacjenta i systemu ochrony zdrowia.

Celem leczenia jest osiągnięcie remisji lub niskiej aktywności choroby w jak najkrótszym czasie, a dopóki cel nie zostanie osiągnięty leczenie należy dostosowywać (intensyfikacja lub zmiana leczenia) poprzez częste i dokładne monitorowanie (co 1-3 miesiące). [EULAR 2010]

Podstawowymi lekami stosowanymi w leczeniu RZS są **leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh)**. Wyróżnia się:

- **klasyczne leki modyfikujące (LMPCh, sLMPCh)** wytwarzane technologiami syntetycznymi. Zalicza się tu: metotreksat, leflunomid, sulfasalazynę, leki przeciwmalaryczne i sole złota. Leczenie RZS powinno rozpoczynać się od zastosowania tych leków, zazwyczaj metotreksatu w monoterapii lub leczeniu skojarzonym z innym sLMPCh. Podawanie metotreksatu powinno być połączone z suplementacją kwasem foliowym.
- **biologiczne leki modyfikujące (bLMPCh)** wytwarzane w drodze inżynierii genetycznej. Zalicza się do nich: inhibitory TNF-alfa (etanercept, adalimumab, infliksymab, golimumab, certolizumab), inne – rytuksymab, tocilizumab, abatacept, anakinra. Leczenie tymi lekami powinno być rozpoczęte po niepowodzeniu i/lub nietolerancji terapii klasycznymi LMPCh.

Ponadto pomocniczo stosuje się leki przeciwzapalne z grupy NLPZ oraz krótko, w najmniejszych skutecznych dawkach i w połączeniu z LMPCh – glikokortykosteroidy [Szczeklik 2010, Puszczewicz 2010].

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych.

<b>Nazwa</b>	RoActemra, roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 amp.-strz. kod EAN: 5902768001075,
<b>Substancja czynna</b>	Tocilizumab
<b>Droga podania</b>	Podskórna
<b>Mechanizm działania</b>	Tocilizumab wiąże się swoiście z receptorami IL-6 (sIL-6R i mL-6R), zarówno rozpuszczalnymi, jak i związanymi z błonami komórkowymi. Wykazano, że tocilizumab hamuje przekazywanie sygnału szlakiem pośredniczonym przez sIL-6R i mL-6R. IL-6 jest plejotropową cytokiną prozapalną produkowaną przez wiele różnych komórek, w tym limfocyty T i B, monocyty i fibroblasty. IL-6 bierze udział w różnorodnych procesach fizjologicznych, takich jak aktywacja limfocytów T, indukcja wydzielania immunoglobulin, indukcja wytwarzania białek ostrej fazy w wątrobie i stymulacja hematopoezy. IL-6 odgrywa również rolę w patogenezie chorób, w tym chorób zapalnych, osteoporozy i chorób nowotworowych.



## 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna, nr pozwolenia: EU/1/08/492/007
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	16 stycznia 2009 r.
2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	16 stycznia 2009 r.
Wnioskowane wskazanie	Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Zalecana dawka wynosi 162 mg, podawane podskórnym raz w tygodniu.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Produkt RoActemra, w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia jednym lub kilkoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARDs) lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (ang. anti-TNF). Produkt RoActemra może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub u pacjentów, u których kontynuacja leczenia metotreksatem nie jest wskazana.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, czynne, ciężkie zakażenia
Lek sierocy (TAK/NIE)	Nie

## 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

## Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 6. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego.

Nazwa programu	Leczenie tocilizumabem podskórnym reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06)
Cel programu	Nie określono
Kryteria włączenia do programu	<p>1. Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa NFZ.</p> <p>2. Do programu kwalifikuje się pacjentów, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma syntetycznymi, konwencjonalnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh) w dawkach wskazanych w aktualnie obowiązujących zaleceniach EULAR, przez okres co najmniej 6 miesięcy każdym (w tym terapii optymalnymi dawkami metotreksatu przez okres co najmniej 2 miesięcy):</p> <p>a) z ciężką postacią choroby, udokumentowaną w trakcie dwóch badań lekarskich w odstępie 1 miesiąca. Ciężką postać choroby stwierdza się gdy jest spełnione jedno z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wartość DAS 28 - nie mniejsza niż 5.1 albo</li> <li>- wartość DAS - nie mniejsza niż 3,7 albo</li> <li>- wartość SDAI - nie mniejsza niż 26</li> </ul> <p>b) z innymi postaciami RZS, niezależnie od wartości DAS 28, DAS, SDAI:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- z postacią uogólnioną (Zespół Still'a u dorosłych),</li> <li>- z RZS pow. kłanym kriglobulinemią, amyloidozą, lub zapaleniem naczyń;</li> </ul> <p>c) albo pacjentów poddanych wcześniej leczeniu RZS w ramach programu lekowego, lekiem biologicznym</p>

## Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) o przebiegu agresywnym.

	<p>innym niż tocilizumab u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wystąpiły działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie podawania leku</li> <li>- lub wystąpił brak albo utrata odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach zakończenia udziału w programie terapii biologicznej lub zakończenia udziału w danej linii terapii biologicznej albo kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS).</li> </ul> <p>W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń przez okres leczenia i do 3 mies. po zastosowaniu ostatniej dawki tocilizumabu.</p>
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) brak osiągnięcia przez pacjenta umiarkowanej aktywności choroby mierzonej wskaźnikiem DAS 28 &lt; 5,1 lub DAS &lt; 3,7 lub SDAI &lt; 26 po pierwszych 3 miesiącach leczenia</li> <li>2) brak uzyskania niskiej aktywności choroby stwierdzony po 6 miesiącach od pierwszego podania każdego leku biologicznego. Niską aktywność choroby definiujemy jako spełnienie jednego z poniższych kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) DAS 28 mniejszy lub równy 3,2 lub</li> <li>b) DAS mniejszy lub równy 2,4 lub</li> <li>c) SDAI mniejszy lub równy 11</li> </ol> </li> <li>3) utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie (stwierdzenie w trakcie kolejnych badań lekarskich zaostrzenia, tak że pacjent przestaje spełniać kryteria niskiej aktywności choroby);</li> <li>4) wystąpienie działań niepożądanych, takich jak: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) reakcja alergiczna na lek,</li> <li>b) zakażenie o ciężkim przebiegu,</li> <li>c) nasilenie się objawów niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby,</li> <li>d) pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna,</li> <li>e) stwierdzenie choroby nowotworowej.</li> </ol> </li> <li>5) leczenie tocilizumabem należy przerwać w przypadku utrzymywania się w kolejnych oznaczeniach co 4 tygodnie aktywności A1AT lub AspAT większej niż trzy razy powyżej górnej granicy normy lub po jednorazowym stwierdzeniu aktywności większej niż pięć razy powyżej górnej granicy normy</li> <li>6) uzyskanie przez pacjenta niskiej aktywności choroby po 6 miesiącach leczenia i utrzymywanie się ich przez okres kolejnych 12 miesięcy.</li> </ol>
<b>Dawkowanie i sposób podawania</b>	<p>Zgodnie z dawkowaniem określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Tocilizumab podaje się z metotrexatem w maksymalnej zalecanej lub tolerowanej przez chorego dawce, chyba że występują przeciwwskazania do stosowania metotrexatu.</p> <p>Zamiana postaci dożylniej na podskórną może być przeprowadzona wyłącznie zgodnie z wymaganiami określonymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz pod nadzorem wykwalifikowanego personelu medycznego</p>
<b>Monitorowanie leczenia</b>	<p>Zgodnie z ChPL wykonuje się następujące badania (nie rzadziej niż w wyznaczonych terminach):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) po 90 dniach (+/- 14 dni) i 180 dniach (+/- 14 dni) od podania pierwszej dawki tocilizumabu należy oznaczyć: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) odczyn Biernackiego (OB),</li> <li>b) stężenie białka C-reaktywnego (CRP),</li> <li>c) wartość wskaźnika DAS 28 lub DAS lub SDAI;</li> </ol> <p>W przypadku kontynuowania terapii powyżej 180 dni wymienione wyżej badania należy powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (+/- 14 dni).</p> </li> <li>2) po 60 dniach (+/- 14 dni), 120 dniach (+/- 14 dni) i 180 dniach (+/- 14 dni) od podania pierwszej dawki tocilizumabu należy oznaczyć: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) aktywność AspAT i AIAT,</li> <li>b) profil lipidów: stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów,</li> <li>c) morfologię krwi z rozmazem,</li> <li>d) płytki krwi (PLT),</li> <li>e) stężenie kreatyniny w surowicy,</li> </ol> <p>W przypadku kontynuowania terapii powyżej 180 dni, aktywność AspAT i AIAT należy powtarzać po każdym kolejnych 90 dniach (± 14 dni). Pozostałe wymienione wyżej badania należy powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (+/- 14 dni).</p> </li> <li>3) Co najmniej raz na 365 dni należy wykonać RTG klatki piersiowej i EKG z opisem.</li> </ol>
<b>Kryteria zakończenia udziału w programie</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie.</li> <li>2) Czas leczenia tocilizumabem w programie nie może być dłuższy niż 18 miesięcy, z zastrzeżeniem pkt. 4 (poniżej).</li> <li>4. Kryteria ponownego włączenia do programu: <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Pacjent z RZS, u którego zaprzestano podawania tocilizumabu z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót choroby jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji.</li> <li>2) Nawrót choroby stwierdza się, gdy w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia tocilizumabu, nastąpił wzrost wartości: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) DAS28 o więcej niż 1,2 tak, że jego wartość jest nie mniejsza niż 3,2 albo</li> <li>b) DAS o więcej niż 1,2 tak, że jego wartość jest nie mniejsza niż 2,4 albo</li> <li>c) SDAI o więcej niż 5 tak, że jego wartość jest nie mniejsza niż 11.</li> </ol> </li> </ol> </li> </ol>

### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W dniu 16 października 2014 r. w Agencji przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania

---

w terapii RZS lekami biologicznymi. Wyszukiwanie ograniczono do ostatnich 5 lat oraz publikacji w języku angielskim lub polskim.

Przeszukano następujące źródła danych:

- Guidelines International Network [<http://www.g-i-n.net/>];
- National Guideline Clearinghouse [<http://www.guideline.gov/>];
- National Institute for Health and Care Excellence, NICE [<http://www.nice.org.uk/>];
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network [<http://www.sign.ac.uk/>];
- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne - <http://www.reumatologia.ptr.net.pl/>
- European League Against Rheumatism - <http://www.eular.org>
- American College of Rheumatology – <http://www.acr.org>

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych i ww. stron internetowych odnaleziono 7 dokumentów opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu RZS. W zaleceniach opisano głównie terapie lekami biologicznymi, do których należy tocilizumab. Szczegóły zamieszczono w Tab. 7.

W związku z publikacją nowszych zaleceń EULAR z 2013 i ACR z 2012 odstąpiono od prezentacji wytycznych polskich z roku Głuszko 2012, które oparto o nieaktualne już zalecenia EULAR i ACR z 2010 roku. Publikację tę wykorzystano natomiast w niniejszej AWA jako źródło informacji na temat celu leczenia i monitorowania leczenia RZS.

Aktualnie, zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 22 października 2014 r., we wnioskowanym wskazaniu aktualnie refundowane są w Polsce następujące produkty lecznicze (Tab. 9): adalimumabum (Humira), certolizumabum pegol (Cimzia), etanerceptum (Enbrel), golimumabum (Simponi), infliximabum (Remicade, Inflectra, Remsima), rituximabum (MabThera) i tocilizumabum (RoActemra).

Zarejestrowane w leczeniu RZS, ale nierefundowane leki biologiczne to: anakinra (inhibitor IL-1): Kineret oraz abatacept (inhibitor kostymulacji limfocytów T): Orencia.

Tabela 7. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu „reumatoidalne zapalenie stawów” [opracowanie własne oraz na podstawie tłumaczenia publikacji EULAR 2013].

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Europa	EULAR 2013 (polskie tłumaczenie)	<p>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) opiera się zasadniczo na stosowaniu leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh). Leki te zmniejszają lub całkowicie znoszą podmiotowe i przedmiotowe objawy choroby, niesprawność, niezdolność do pracy, hamują postęp uszkodzenia stawów oraz poprawiają jakość życia.</p> <p>LMPCh dzieli się na:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) syntetyczne (sLMPCh),             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) konwencjonalne (ksLMPCh) – metotreksat (MTX), sulfasalazyna i leflunomid,</li> <li>b) celowane (csLMPCh) – tofacytynib (inhibitor kinaz Janusowych [JAK] – niedopuszczony przez EMA),</li> </ol> </li> <li>2) biologiczne (bLMPCh),             <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oryginalne (boLMPCh):                 <ul style="list-style-type: none"> <li>– inh bitory TNF – adalimumab, pegylowany certolizumab, etanercept, golimumab i infl ksymb,</li> <li>– inh bitor kostymulacji limfocytów T – abatacept,</li> <li>– przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko limfocytom B – rytuksymab,</li> <li>– przeciwciało monoklonalne blokujące receptor dla IL-6 – tocilizumab,</li> <li>– inh bitor interleukiny 1 (IL-1) – anakinra,</li> </ul> </li> <li>b) biopodobne (bpLMPCh) – bp-infliksymab, niedawno dopuszczony do stosowania przez EMA.</li> </ol> </li> </ol> <p><u>Szczegółowe zalecenia (w nawiasach kwadratowych podano siłę zaleceń, A – najwyższa, D – najniższa):</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. MTX powinien być składową leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z aktywnym RZS [A]. Niektórzy pacjenci z małą aktywnością choroby (CDAI ≤10, DAS28 &lt;3,2, SDAI ≤11), a nie z „aktywnym RZS” (definiowanym jako CDAI &gt;10, DAS28 &gt;3,2, SDAI &gt;11), mogą nie potrzebować MTX i odnieść korzyść z leczenia innymi ksLMPCh.</li> <li>2. W przypadku przeciwwskazań do stosowania MTX (lub wczesnej nietolerancji MTX) należy rozważyć zastosowanie sulfasalazyny lub leflunomidu w ramach leczenia I rzutu [A].</li> <li>3. U chorych dotychczas nieleczonych LMPCh, niezależnie od równoczesnego stosowania GKS, należy zastosować ksLMPCh w monoterapii lub w skojarzeniu z innym lekiem z tej grupy [A].</li> <li>4. W ramach leczenia początkowego należy rozważyć stosowanie GKS w małej dawce (łącznie z jednym lub z kilkoma ksLMPCh) przez okres do 6 miesięcy, ale trzeba GKS odstawić tak szybko, jak to klinicznie możliwe [A].</li> <li>5. Jeśli cel leczenia nie został osiągnięty za pomocą LMPCh I rzutu, a u pacjenta nie występują czynniki złego rokowania, należy rozważyć zamianę dotychczas stosowanego ksLMPCh na inny lek/leki z tej grupy, a jeśli te czynniki występują – dodanie bLMPCh [D].</li> <li>6. U chorych, u których leczenie MTX i/lub innym ksLMPCh (z GKS lub bez GKS) okazało się nieskuteczne, należy zastosować bLMPCh (inhibitor TNF, abatacept lub tocilizumab, a w określonych sytuacjach rytuksymab) w skojarzeniu z MTX [A].</li> <li>7. Jeśli pierwszy bLMPCh okaże się nieskuteczny, należy zastosować inny bLMPCh; gdy terapia jednym inh bitorem TNF zawodzi, pacjent może otrzymać inny inhibitor TNF bądź bLMPCh o odmiennym mechanizmie działania [A].</li> <li>8. W przypadku niepowodzenia terapii bLMPCh można rozważyć zastosowanie tofacytynibu [A dla ogólnego zalecenia; D dla miejsca w algorytmie].</li> <li>9. Jeżeli chory jest w trwałej remisji po odstawieniu GKS, można rozważyć zmniejszenie dawki bLMPCh bądź wydłużenie przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami, zwłaszcza, jeśli chory jednocześnie otrzymuje ksLMPCh [B].</li> <li>10. W przypadku długo utrzymującej się remisji można rozważyć wspólnie z pacjentem ostrożne zmniejszenie dawki ksLMPCh [C].</li> <li>11. Jeśli leczenie wymaga modyfikacji, oprócz aktywności choroby należy brać pod uwagę takie czynniki jak progresja uszkodzenia strukturalnego stawów, choroby współistniejące i bezpieczeństwo leczenia [C].</li> </ol>
USA	ACR 2012	<p>Stosowane leki biologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• anty-TNF: adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab,</li> <li>• inne niż anty-TNF: abatacept, rituximab, tocilizumab.</li> </ul> <p><u>Zmiana leku biologicznego wskutek braku skuteczności lub utraty skuteczności (w nawiasie kwadratowym siła zalecenia: A – najwyższa, B – najniższa)</u></p> <p>Umiarkowana/wysoka aktywność choroby po 3 miesiącach terapii lekiem anty TNF wynająca z braku lub obniżenia odpowiedzi - zmiana na inny lek anty TNF lub na abatacept, rituximab lub tocilizumab [B i C].</p> <p>Umiarkowana/wysoka aktywność choroby po 6 miesiącach terapii abataceptem, rituximabem lub tocilizumabem wynająca z braku lub obniżenia odpowiedzi - zmiana na inny lek z</p>

## Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) o przebiegu agresywnym.

		<p>tej grupy [B i C].</p> <p><u>Zmiana leku biologicznego wskutek działań niepożądanych (w nawiasie kwadratowym siła zalecenia: A – najwyższa, B – najniższa):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysoka aktywność choroby po niepowodzeniu terapii anty TNF: zmiana na abatacept, rituximab lub tocilizumab [C].</li> <li>• Wysoka/umiarkowana aktywność choroby po niepowodzeniu terapii anty TNF wskutek innych niż ciężkie działań niepożądanych: zmiana na inny lek anty TNF lub na abatacept, rituximab lub tocilizumab [C].</li> <li>• Wysoka/umiarkowana aktywność choroby po niepowodzeniu terapii abataceptem, rituximabem lub tocilizumabem wskutek jakichkolwiek działań niepożądanych: zmiana na inny lek anty TNF lub na abatacept, rituximab lub tocilizumab [C].</li> </ul>
Wieka Brytania	NICE 2013	W wytycznych zawarto ogólne zalecenie, iż w przypadku niepowodzenia leczenia inh bitorami anty-TNFalfa, pacjentom można wyłącznie podać rytuksymab lub powrócić do terapii konwencjonalnymi LMPCh. Ponadto dostępne są dobrej jakości dowody sugerujące iż leki biologiczne (włączając w to drugi inhibitor TNF-alfa) są skuteczne w takich przypadkach.
	NICE 2012 (dotyczy tocilizumabu i.v.)	Tocilizumab w skojarzeniu z MTX jest rekomendowany jako opcja w leczeniu RZS u dorosłych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• jeśli odpowiedź na leczenie LMPCh była niewystarczająca i jest stosowany wg zaleceń dla inhibitorów TNF alfa opisanych w wytycznych NICE 2010b, szczególnie w zakresie rekomendacji odnośnie aktywności choroby oraz opcji leczenia lub</li> <li>• jeśli odpowiedź na leczenie LMPCh i na inhibitor TNF alfa była niewystarczająca, a pacjent nie może przyjmować rytuksymabu, a tocilizumab jest stosowany wg zaleceń dla inhibitorów TNF alfa opisanych w wytycznych NICE 2010a, szczególnie w zakresie rekomendacji odnośnie aktywności choroby lub</li> <li>• jeśli odpowiedź była niewystarczająca na 1 lub więcej inhibitorów TNF alfa oraz na rytuksymab.</li> </ul>
	NICE 2011	Golimumab w skojarzeniu z MTX jest rekomendowany jako opcja leczenia RZS u dorosłych, u których odpowiedź na leczenie wyłącznie konwencjonalnymi LMPCh (włączając MTX) była niewystarczająca, w przypadku, gdy: <ul style="list-style-type: none"> <li>• jest stosowany wg zaleceń dla innych inhibitorów TNF alfa opisanych w wytycznych NICE 2010b, a producent zapewni dawkę 100 mg golimumab w takiej samej cenie jak dawkę 50 mg ustaloną w ramach „patient access scheme”.</li> </ul> <p>Golimumab w skojarzeniu z MTX jest rekomendowany jako opcja leczenia RZS u dorosłych, u których odpowiedź na leczenie innymi LMPCh (włączając inhibitor TNF alfa) była niewystarczająca, w przypadku, gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jest stosowany wg zaleceń dla innych inhibitorów TNF alfa opisanych w wytycznych NICE 2010a, a producent zapewni dawkę 100 mg golimumabu w takiej samej cenie jak dawkę 50 mg ustaloną w ramach „patient access scheme”.</li> </ul>
	NICE 2010a	Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab i abatacept w leczeniu RZS po niepowodzeniu terapii inhibitorem TNF: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia rituximabem w skojarzeniu z MTX jest rekomendowana jako opcja terapeutyczna tylko u dorosłych z ostrą aktywną postacią RZS, u których wystąpiła nieadekwatna odpowiedź lub stwierdzono nietolerancję na inny LMPCh, włączając co najmniej 1 inhibitor TNF. Terapia rituximabem nie może być stosowana częściej niż co 6 mies.</li> <li>• Terapia rituximabem w skojarzeniu z MTX powinna być kontynuowana, tylko, gdy występuje adekwatna odpowiedź (DAS28 <math>\geq</math> 1,2) od początku terapii i jeśli odpowiedź ta utrzymuje się po powtórnym leczeniu (min. 6-mies. przerwa w leczeniu).</li> <li>• Adalimumab, etanercept, infliximab i abatacept, każdy w skojarzeniu z MTX są rekomendowane jako opcje terapeutyczne tylko u dorosłych z ostrą aktywną postacią RZS, u których wystąpiła nieadekwatna odpowiedź lub stwierdzono nietolerancję na inny LMPCh, włączając co najmniej 1 inhibitor TNF i którzy nie mogą przyjmować rituximabu w związku z przeciwwskazaniami do jego stosowania, lub kiedy rituximab został wyłączony z powodu działania niepożądanego.</li> <li>• Monoterapie adalimumabem i etanerceptem są rekomendowane jako opcje terapeutyczne dla dorosłych z ostrą, aktywną postacią RZS, u których wystąpiła nieadekwatna odpowiedź lub stwierdzono nietolerancję na inny LMPCh, włączając co najmniej 1 inhibitor TNF i którzy nie mogą przyjmować rituximabu w związku z przeciwwskazaniami do stosowania MTX, lub kiedy MTX został wyłączony z powodu działania niepożądanego.</li> <li>• Leczenie adalimumabem, etanerceptem, infliximabem i abataceptem powinno być kontynuowane, tylko w przypadku właściwej odpowiedzi (definiowanej jako 1,2) po 6 mies. po rozpoczęciu terapii</li> </ul>
	NICE 2010b	Certolizumab pegol jest rekomendowany jako opcja w leczeniu RZS wyłącznie, gdy jest stosowany wg zaleceń dla innych inh bitorów TNF alfa, tj. w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> <li>• gdy występuje aktywna postać RZS (DAS28 &gt; 5,1, mierzony min. 2-krotnie, w odstępie miesięcznym) oraz</li> <li>• pacjenci poddani byli leczeniu dwoma LMPCh, włączając MTX (jeśli nie było przeciwwskazań), terapia LMPCh trwała 6 miesięcy ( w tym 2 miesiące w standardowym dawkowaniu), chyba, że wystąpiła toksyczność ograniczająca dawkę lub czas leczenia.</li> </ul>

ACR - American College of Rheumatology, EULAR - European League Against Rheumatism, NICE – National Institute for Health and Care Excellence

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu reumatoidalne zapalenie stawów w opinii ankietyowanych ekspertów klinicznych i przedstawicieli organizacji pacjentów.


Ekspert / Przedstawiciel organizacji pacjentów	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
Prof. Witold Tlustochowicz – Konsultant Krajowy w dz. reumatologii	Etanercept, infliksymab, adalimumab, certolizumab, golimumab, tocilizumab (i.v.), rytuksymab	„Tocilizumab (i.v.). Inne leki biologiczne w przypadku niepowodzenia leczenia nimi.”	„Biopodobny infl ksymb. Jest to lek o innym mechanizmie (anty TNF) w porównaniu do tocilizumabu (anty IL6) i nie może być traktowany jako zamienn k.”	„Wszystkie wymienione leki są traktowane jako równorzędne, a więc najlepszy jest ten, który jest najtańszy. W przypadku przeciwwskazań do MTX, tocilizumabu może być najskuteczniejszy spośród z nich”	„W przypadku niepowodzenia terapii optymalnymi dawkami leków syntetycznych należy wdrożyć leczenie lekiem biologicznym, najlepiej w skojarzeniu z MTX. Ponieważ wszystkie leki są o podobnej skuteczności wybór zależy od dominujących przeciwwskazań i powinien pozostać w decyzji lekarza prowadzącego, Jedyne rytuksymab należy traktować jako lek ostatniej linii” [EULAR 2013]
	„Leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby. Leczenie biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby. Okresowo leczenie glikokortykosteroidami.”	„Leczenie tocilizumabem we wlewach dożylnych”.	MTX	„MTX – jeżeli chory nie ma przeciwwskazań do stosowania MTX i lek ten pozwala na skuteczne zatrzymanie postępu choroby, jest to najtańsza technologia i łatwa w stosowaniu – tabletki doustne stosowane raz w tygodniu. Rekomendacje EULAR/ACR”.	„MTX – jeżeli chory nie ma przeciwwskazań do stosowania MTX i lek ten pozwala na skuteczne zatrzymanie postępu choroby, jest to najtańsza technologia i łatwa w stosowaniu – tabletki doustne stosowane raz w tygodniu. Rekomendacje EULAR/ACR”.

Tabela 9. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu [wg Załącznika do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. (poz. 71)].

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN / inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Załącznik - program lekowy (zakres refundacji*)
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego</b>								
Adalimumabum	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. (+2 gaz ki)	5909990005055	1050.1, blokery TNF - adalimumab	4155,84	4363,63	4363,63	B.33.
Certolizumabum pegol	Cimzia, roztwór do wstrzykiwań w amp. - strzyk., 200 mg/ml	2 amp.-strz.	5909990734894	1104.0, Certolizumab pegol	4024,08	4225,28	4225,28	B.45.
Etanerceptum	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w amp.-strzyk., 50 mg	4 amp.-strz. (+8gazik.z alkoh.)	5909990618255	1050.2, blokery TNF - etanercept	3996	4195,8	4195,8	B.33.
	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz. (+8gazik.z alkoh.)	5909990712755		3996	4195,8	4195,8	
	Enbrel, proszek i rozpuszczaln k do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	5909990777938		1998	2097,9	2097,9	
	Enbrel, proszek i rozpuszcz. do sporz. roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	5909990880881		799,2	839,16	839,16	
Golimumabum	Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	1 wstrzykiwacz	5909990717187	1050.4, blokery TNF - golimumab	3696,84	3881,68	3881,68	B.33.
	Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	1 ampulko-strzykawka	5909990717200		3696,84	3881,68	3881,68	

## Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) o przebiegu agresywnym.

Infliximabum	Inflectra, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991078881	1050.3, blokery TNF - infliksimab	1 584,36	1 663,58	1 508,22	B.33.
	Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g	1 fiol.a 20 ml	5909990900114		2113,8	2219,49	1508,22	
	Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991086305		1436,4	1508,22	1508,22	
Rituximabum	MabThera, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 100 mg	2 fiol.a 10 ml	5909990418817	1035.0, Rituximabum	2445,01	2567,26	2567,26	B.33.
	MabThera, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 500 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990418824		6112,52	6418,15	6418,15	
Tocilizumabum	RoActemra, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990678259	1106.0, Tocilizumab	1665,42	1748,69	1748,69	B.45.
	RoActemra, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990678266		3330,84	3497,38	3497,38	
	RoActemra, konc. do sporz. r-ru do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	5909990678273		666,17	699,48	699,48	

\* wymieniono wyłącznie nazwy programów dotyczących wnioskowanego wskazania: B.33. Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08), B.45. Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06). ww leki są refundowane również w ramach innych programów lekowych.

Poziom odpłatności dla wszystkich leków – bezpłatnie, wysokość dopłaty świadczeniobiorcy – 0 PLN.

UCZ - Urzędowa cena zbytu, CHB - Cena hurtowa brutto, WLF - Wysokość limitu finansowania, PO - Poziom odpłatności, WDS – Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparator dla tocilizumabu podskórnego w populacji z RZS o przebiegu agresywnym w analizie wnioskodawcy wskazano tocilizumab podawany dożylnie. Kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór komparatora, wraz z komentarzem Agencji przedstawia Tab. 10.

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru.

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
RoActemra w postaci dożylnej (i.v.)	<ul style="list-style-type: none"><li>lek stanowiący aktualną praktykę kliniczną, finansowany ze środków publicznych,</li><li>wybór komparatora potwierdzony przez eksperta medycznego (dane osobowe podano w analizie wnioskodawcy),</li><li>oceniana interwencja jest inną formą podania obecnie stosowanego produktu leczniczego RoActemra (podanie dożylne). Substancja czynna (tocilizumab) jest taka sama, postaci leku różnią się substancjami pomocniczymi umożliwiającymi podanie podskórne.</li><li>rekomendowany jako jedna z opcji w polskich „Zaleceniach postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w reumatoidalnym zapaleniu stawów z 2012 r.”</li></ul>	wybór zasadny

Proponowany komparator odzwierciedla aktualną praktykę kliniczną i może zostać (całkowicie lub częściowo) zastąpiony przez wnioskowaną technologię. Informację tę potwierdzono także w opiniach eksperta klinicznego i przedstawiciela organizacji pacjentów, ankietowanych przez AOTM (patrz tab. 5).

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku systematycznego wyszukiwania w bazach MEDLINE (przez PubMed), EMBASE, Cochrane Library i Centre for Reviews and Dissemination (CRD) wnioskodawca nie odnalazł przeglądów systematycznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia (odnoszące się m. in.: do interwencji wnioskowanej). Przyjęte kryteria były zgodne ze schematem PICO.

Analitik Agencji w dniu 28.10.2014 r. wykonał kontrolne wyszukiwanie przeglądów systematycznych w bazach: CRD (<http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>) oraz Cochrane Library (<http://www.thecochranelibrary.com/>). Wykorzystano słowa kluczowe: tocilizumab i RoActemra. Nie odnaleziono żadnych przeglądów systematycznych spełniających predefiniowane przez wnioskodawcę kryteria włączenia.

### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Strategie wyszukiwania wnioskodawcy w elektronicznych bazach danych przeprowadzono z zachowaniem możliwie najwyższej czułości. W strategii nie zastosowano filtrów. Na poziomie selekcji abstraktów zastosowano ograniczenie do publikacji w języku: polskim, angielskim, niemieckim i francuskim. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach: od 08.05.2014 r. do 12.05.2014 r.

W celu identyfikacji badań przeszukano następujące bazy medyczne:

- MEDLINE (przez PubMed);
- EMBASE;
- Cochrane Library;
- CRD (Center for Reviews and Dissemination)

Sprawdzono również doniesienia ze źródeł takich jak:

- rejestry kliniczne: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov),
- odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych,
- czasopisma medyczne: Rheumatology, Journal of Clinical Rheumatology, Arthritis & Rheumatism;
- Strony organizacji: EULAR (The European League Against Rheumatism), ACR (American College of Rheumatology),
- konsultacje z ekspertem medycznym.

Strategia wyszukiwania w przeglądzie przedstawionym przez wnioskodawcę była odpowiednio czuła, biorąc pod uwagę zastosowane hasła, sposób ich połączenia, uwzględnione bazy danych i przeszukane serwisy internetowe oraz czasowy zakres wyszukiwania. Nie wykryto błędów obniżających czułości zastosowanej



strategii. Wyszukiwanie i selekcja badań zostały przeprowadzone przez dwie niezależnie pracujące osoby. Niezgodność pomiędzy analitykami rozwiązywana była na drodze konsensusu lub przy udziale osoby trzeciej. Nie podano stopnia zgodności między analitykami.

Dnia 10.09.2014 r. w Agencji przeprowadzono wyszukiwanie własne (o mniejszej czułości, ale większej specyficzności niż strategia wnioskodawcy) w oparciu o schemat PICO. W wyniku wyszukiwania, Agencja nie zidentyfikowała badań, które powinny zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci z RZS o przebiegu agresywnym, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi DMARDs, w tym terapii MTX lub leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia inh bitorami czynnika martwicy nowotworu (ang. TNF).	Populacja pacjentów z RZS nie zgodna ze wskazaniem zawartym we wniosku o refundację (proponowany projekt programu lekowego).	Określona populacja nie odpowiada w całości zapisom projektu programu lekowego, ponieważ obejmuje ona leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia TNF a powinna nietolerancję lub niepowodzenie leczenia lekami biologicznymi stosowanymi w ramach programu lekowego. Nie ma to jednak wpływu na jakość przeglądu wnioskodawcy ponieważ obecnie jest dostępne jedno RCT, odpowiadające wnioskowanej interwencji
<b>Interwencja</b>	tocilizumab w postaci podskórnej (s.c.) podawany w skojarzeniu z MTX lub w monoterapii w dawce 162 mg raz w tygodniu.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tocilizumab podawany w innej dawce niż zgodnie z zarejestrowaną (np. 2 razy w tygodniu), tocilizumab podawany w postaci wlewów dożylnych;</li> <li>• niezgodny z praktyką kliniczną</li> </ul>	Zgodna z wnioskiem
<b>Komparatory</b>	tocilizumab podawany w postaci wlewu dożylnego (i.v.)	Nie określano	Prawidłowo dobrany
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20/50/70,</li> <li>• remisja choroby wg wskaźnika DAS28,</li> <li>• ocena stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI,</li> <li>• zgony,</li> <li>• działania niepożądane.</li> </ul>	Nie określano	Prawidłowo dobrane, zgodne z celem leczenia. [Głuszko 2012, EULAR 2010] Wnioskodawca powinien rozważyć uwzględnienie punktów końcowych dotyczących całkowitego przeżycia i jakości życia (patrz komentarz pod tabelą)
<b>Typ badań</b>	badania z randomizacją w schemacie grup równoległych.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania pierwotne bez randomizacji,</li> <li>• badania przedkliniczne,</li> <li>• listy, komentarze.</li> </ul>	Niniejsze kryteria nie obejmują badań obserwacyjnych, co uniemożliwia ocenę skuteczności praktycznej i poszerzoną ocenę bezpieczeństwa
<b>Inne kryteria</b>	pełnotekstowe publikacje.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacja w języku innym niż predefiniowane,</li> <li>• badania w postaci abstraktów i posterów konferencyjnych.</li> </ul>	Brak uwag

Adekwatność „pytania klinicznego” (PICO) do przedmiotu wniosku i wynikającego z niego celu analizy - czy kryteria włączenia nie są nadmiernie zawężone albo poszerzone w stosunku do celu przeglądu/przedmiotu wniosku.

Wnioskodawca nie ograniczył przeglądu do monoterapii (lek będzie stosowany również w schematach skojarzonych), stąd istnieje możliwość wnioskowania z wyników przeglądu o wynikach, jakie będą uzyskiwane w praktyce klinicznej.

Wybrane punkty końcowe odpowiadają celom terapii w rozpatrywanej populacji pacjentów. Celem leczenia jest remisja lub zmniejszenie aktywności choroby – Głuszko 2012).

Wnioskodawca nie uwzględnił innych istotnych klinicznie punktów końcowych takich jak: całkowite przeżycie (RZS prowadzi do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci – Głuszko 2012) czy poprawa jakości życia pacjenta (oceniono niepełnosprawność wg kwestionariusza, ale brak oceny jakości życia np. za pomocą kwestionariusza SF-36 (Short Form Health Survey) – Głuszko 2012). Zakres analizy klinicznej wnioskodawcy obejmował wyłącznie badania umożliwiające ocenę skuteczności klinicznej (badania II-III fazy), nie oceniono skuteczności praktycznej (dodatkowo badania IV fazy).

### 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją - SUMMACTA, porównujące tocilizumab podawany podskórnie z tocilizumabem podawanym dożylnie, opisane w publikacji Burmester 2014. Dowody naukowe skuteczności klinicznej, przedstawione w analizie wnioskodawcy pochodzą z badania SUMMACTA, nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną. Do dodatkowej analizy bezpieczeństwa wnioskodawca włączył 2 inne badania RCT: BREVECTA (TOC sc vs placebo) i MUSASHI (TOC sc vs TOC iv).

Tabela 12. Charakterystyka badania włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – analiza główna [wg Tab. 2, 4 w AK wnioskodawcy] .

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>SUMMACTA (Burmester 2014)</b> <u>Źródło finansowania:</u> Hoffmann-La Roche</p>	<p>RCT III fazy, wielośrodkowe, dwuramiennie w schemacie grup równoległych okres obserwacji: Faza podwójnie zaślepią (double-blind) - 24 tyg., następnie faza otwarta (open label) - 72 tyg. (brak wyników), typ hipotezy: <i>non-inferiority</i></p>	<p>TOC s.c. - tocilizumab w dawce 162 mg raz na tydzień podawany podskórnie za pomocą ampułko-strzykawki + placebo podawane w postaci infuzji dożylniej raz na 4 tyg. (N=631)</p> <p>TOC i.v. - tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. podawany raz na 4 tygodnie w postaci infuzji dożylniej + placebo podawane w postaci podskórnej raz na tydzień. (N=631)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Dorośli pacjenci z RZS (rozpoznanie wg. kryteriów ACR z 1987 r.) spełniający następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba obrzękniętych stawów &gt;4 (SCJ) i liczba bolesnych stawów &gt;4 (TJC) na początku badania;</li> <li>• białko C reaktywne (CRP) &gt;10 mg/L i/lub wskaźnik opadania erytrocytów (OB) &gt;28 mm/h w trakcie skryningu;</li> <li>• pacjenci. musieli otrzymywać 1 lub więcej DMARDs w stałej dawce przez okres 8 tygodni przed rozpoczęciem badania;</li> <li>• pacjenci, którzy nie uzyskali adekwatnej odpowiedzi na leczenie DMARDs (u powyżej 20% pacjenci. może wystąpić brak odpowiedzi na leczenie inhibitorami TNF);</li> <li>• przed włączeniem do badania pacjenci powinni zrezygnować z terapii wszystkimi biologicznymi DMARDs (włączając etanercept &gt;2 tyg., infliksymab, certolizumab, golimumab lub adalimumab &gt;8 tyg.);</li> <li>• stosowanie terapii współtowarzyszącej (gl kortykosteroidy: ≤10 mg/dzień prednizonu lub jego ekwiwalent oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne: w maksymalnej rekomendowanej dawce) było dopuszczalne, jeśli stosowali oni stałą dawkę przynajmniej 4 tygodnie na początku badania.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• trwająca choroba reumatyczna lub zapalna choroba stawów inna niż RZS;</li> <li>• jakiegokolwiek zakażenia;</li> <li>• nowotwór w historii choroby;</li> <li>• antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B lub przeciwciała zapalenia wątroby typu C;</li> <li>• ciężkie alergie na lek biologiczny;</li> <li>• wcześniejsze leczenie tocilizumabem; lekami a kilującymi lub deplecja limfocytów B lub leczenie w przypadku każdego badanego leku w mniej niż 4 tygodnie przed skryningiem i stosowanie GKS dostawowo lub pozajelitowo lub immunizacja/stosowanie szczepionek zawierających, atenuowane drobnoustroje mniej niż 4 tygodnie na początku badania.</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR 20;</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Remisja choroby zgodna z kryteriami DAS28 (&lt;2,6);</li> <li>• Odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR 50/70;</li> <li>• Remisja choroby wg. wskaźników SDAI, CDAI, kryteriów Booleana;</li> <li>• Ocena stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI;</li> <li>• Stężenie CPR i wartość OB.;</li> <li>• Zgony;</li> <li>• Działania niepożądane;</li> <li>• Ciężkie działania niepożądane;</li> <li>• Nowotwory;</li> <li>• Reakcje w miejscu iniekcji;</li> <li>• Parametry laboratoryjne;</li> <li>• Immunogenność.</li> </ul>

Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – dodatkowa analiza bezpieczeństwa [wg Tab. 25 w AK wnioskodawcy].

<b>BREVECTA</b> Źródło: www.clinicaltrials.gov (NCT01232569)	Wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne, podwójnie zaślepienie Okres obserwacji: 24 tygodnie	TOC sc w dawce 162 mg podawany co 2 tygodnie w skojarzeniu z DMARDs vs placebo podawane w postaci podskórnej co 2 tygodnie + DMARDs Populacja: N=656 (w tym N=438: TOC s.c. i N=218: PL s.c.) Dorośli pacjenci z RZS o nasileniu choroby od umiarkowanego do ciężkiego.
<b>MUSASHI</b> Źródło: Ogata 2014	Wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne, podwójnie zaślepienie. Okres obserwacji: 24 tygodnie	TOC sc w dawce 162 mg podawany co 2 tygodnie w monoterapii + placebo i.v. (co 4 tygodnie) vs TOC iv w dawce 8 mg/kg mc podawane co 4 tygodnie w monoterapii + placebo s.c. (podawany co 2 tygodnie). Populacja: N=348 (w tym N=173 TOC s.c. i N=218 TOC i.v.) Dorośli pacjenci z RZS, którzy nie odpowiedzieli na leczenie DMARDs.

Skale i kwestionariusze wykorzystane przez wnioskodawcę w analizie klinicznej opisano w Tabeli 14.

**Tabela 14. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy [wg Tab. 39 w AK wnioskodawcy].**

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza
DAS (disease activity score)	<p>W praktyce klinicznej zwykle używa się wskaźnika DAS28, uwzględniającego: liczbę obrzękniętych stawów, liczbę bolesnych stawów, OB lub CRP, ogólną ocenę aktywności choroby (skala VAS). Zakres możliwych wartości: 0-9. Ocena aktywności choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;2,6 - remisja</li> <li>• ≤3,2-aktywność mała</li> <li>• &gt;3,2 i ≤5,1-aktywność umiarkowana</li> <li>• &gt;5,1-aktywność duża, zmiana pod wpływem leczenia</li> </ul> <p>Ocena odpowiedzi na leczenie: ≥ 1,2 – odpowiedź dobra &gt; 0,6 i &lt; 1,2 – odpowiedź umiarkowana &lt; 0,6 – brak odpowiedzi</p>
SDAI (simplified disease activity index)	<p>Uwzględnia te same stawy co DAS28 Wartość SDAI=liczba bolesnych stawów +liczba obrzękniętych stawów, +ogólna ocena aktywności choroby przez badającego wg skali VAS (0-10cm), +ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta wg skali VAS (0-10cm), +stężenie CRP (0,1-10 mg/dl). Zakres możliwych wartości 0,1-86. Ocena aktywności choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≤3,3-remisja,</li> <li>• ≤11-aktywność mała,</li> <li>• &gt;11 i ≤26-aktywność umiarkowana,</li> <li>• &gt;26-aktywność duża.</li> </ul> <p>Ocena odpowiedzi na leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Duża poprawa - zmiana o &gt;21,</li> <li>• Poprawa umiarkowana – zmiana o 10-21,</li> <li>• Brak zmiany - zmiana o ≤9.</li> </ul>
CDAI (clinical disease activity index)	<p>Identyczny jak SDAI, poza tym, że uwzględnia CRP. Zakres możliwych wartości 0,1-76. Ocena aktywności choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≤2,8-remisja,</li> <li>• ≤10 -aktywność mała,</li> <li>• &gt;10 i ≤22-aktywność umiarkowana,</li> <li>• &gt;22-aktywność duża.</li> </ul>
Kryteria remisji wg ACR/EULAR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba bolesnych stawów ≤1,</li> <li>• liczba obrzękniętych stawów ≤1,</li> <li>• ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta wg skali VAS lub Likiertha (0-10) ≤1,</li> <li>• stężenie CRP (mg/dl) ≤1 albo SDAI ≤3,3.</li> </ul> <p>Do stosowania w badaniach klinicznych.</p>
Kwestionariusz oceny stanu zdrowia HAQ (Health Assessment Questionnaire)	<p>Kwestionariusz Oceny Stanu Zdrowia został stworzony w 1978 r. na Uniwersytecie Stanford w USA. Ze względu na swoją przydatność kliniczną jest często wykorzystywany zarówno w badaniach klinicznych, jak i w codziennej praktyce w reumatologii i innych dziedzinach medycznych. Najczęściej w praktyce klinicznej używa się pierwszej części tego kwestionariusza tzw. Indeks Upośledzenia – HAQ Disability Index (HAQ-DI). Pełny kwestionariusz HAQ zawiera dodatkowo analogową skalę oceny bólu i aktywności choroby, pytania dotyczące dolegliwości pozastawowych, współistnienia różnych chorób, dotychczasowego leczenia i jego efektów niepożądanych oraz pytania o koszty związane z chorobą. Kwestionariusz HAQ-DI jest podzielony na osiem sekcji, dotyczących różnych sfer codziennej aktywności: ubieranie się i mycie, poranne wstawanie, jedzenie, chodzenie, higiena osobista, podnoszenie, chwytanie i inne czynności. Chory ocenia czynności wchodzące w skład tych sekcji w 4-stopniowej skali. Punktacja przedstawia się następująco:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wykonuję bez żadnej trudności – 0 pkt</li> <li>• wykonuję z niewielką trudnością - 1 pkt</li> <li>• wykonuję z dużą trudnością - 2 pkt</li> <li>• nie mogę wykonać - 3 pkt</li> </ul> <p>Wynik otrzymuje się przez zsumowanie po jednej, najwyższej punktowanej, oceny w domenie i podzieleniu przez ilość domen. Wynik HAQ-DI wynosi od 0 do 3.</p>

Wszystkie opisane w powyższej tabeli skale są wymieniane w polskich zaleceniach Głuszko 2012.

Charakterystykę punktów końcowych ocenianych w badaniu klinicznym SUMMACT oraz sposób prezentacji wyników w AK wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 15. Charakterystyka punktów końcowych uwzględnionych w analizie (SUMMACTA) [wg Tab. 7 w AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	Opis	Sposób przedstawienia wyników
Odpowiedź ACR20	Liczba i odsetek chorych, którzy spełnili kryteria odpowiedzi na leczenie ACR 20. Zmniejszenie o $\geq 20\%$ liczby bolesnych i obrzękniętych stawów oraz wartości 3 spośród 5 parametrów: ogólnej aktywności choroby w ocenie chorego, ogólnej aktywności choroby w ocenie lekarza, natężenia bólu w ocenie chorego, stopnia niesprawności oraz stężenia CRP.	Różnica pomiędzy TOC s.c. vs TOC i.v. (95% CI) oraz RB (95% CI)
Odpowiedź ACR50	Liczba i odsetek chorych, którzy spełnili kryteria odpowiedzi na leczenie ACR 50. Zmniejszenie o $\geq 50\%$ liczby bolesnych i obrzękniętych stawów oraz wartości 3 spośród 5 parametrów: ogólnej aktywności choroby w ocenie chorego, ogólnej aktywności choroby w ocenie lekarza, natężenia bólu w ocenie chorego, stopnia niesprawności oraz stężenia CRP.	Różnica pomiędzy TOC s.c. vs TOC i.v. (95% CI) oraz RB (95% CI)
Odpowiedź ACR70	Liczba i odsetek chorych, którzy spełnili kryteria odpowiedzi na leczenie ACR 70. Zmniejszenie o $\geq 70\%$ liczby bolesnych i obrzękniętych stawów oraz wartości 3 spośród 5 parametrów: ogólnej aktywności choroby w ocenie chorego, ogólnej aktywności choroby w ocenie lekarza, natężenia bólu w ocenie chorego, stopnia niesprawności oraz stężenia CRP.	Różnica pomiędzy TOC s.c. vs TOC i.v. (95% CI) oraz RB (95% CI)
Remisja choroby wg DAS28	Liczba i odsetek chorych, którzy uzyskali remisję choroby wg DAS28 (szczegółowa interpretacja skali w powyższej tabeli).	Różnica pomiędzy TOC s.c. vs TOC i.v. (95% CI) oraz RB (95% CI)
Wskaźnik SDAI	Liczba i odsetek chorych, którzy uzyskali remisję choroby wg SDAI ( $\leq 3,3$ ) (szczegółowa interpretacja skali w powyższej tabeli).	RB (95% CI)
Wskaźnik CDAI	Liczba i odsetek chorych, którzy uzyskali remisję choroby wg CDAI ( $\leq 2,8$ ) (szczegółowa interpretacja skali w powyższej tabeli).	RB (95% CI)
Remisja choroby wg kryteriów Booleana	Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła remisja choroby wg kryteriów Booleana czyli: stwierdzenie $\leq 1$ bolesnych i obrzękniętych stawów, CRP $\leq 1$ mg/dl oraz wynik $\leq 10$ w globalnej ocenie pacjenta (skala 0-100).	RB (95% CI)
Ocena stanu zdrowia wg HAQ-DI (wskaźnik niepełnosprawności)	Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła redukcja punktacji HAQ-DI o $\geq 0,3$ (szczegółowa interpretacja skali w powyższej tabeli).	Różnica pomiędzy TOC s.c. vs TOC i.v. (95% CI) oraz RB (95% CI)
Wskaźnik zapalenia CPR i OB	Oceniono stężenie CPR i OB po 24 tygodniach leczenia.	opisowo

#### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Włączone do analiz klinicznej badanie RCT (SUMMACTA) uzyskało maksymalną 5/5 pkt w skali JADAD. Według klasyfikacji doniesień naukowych zgodnej z AOTM charakteryzuje się najwyższym poziomem wiarygodności (typ IIA - poprawie zaprojektowana próba kliniczna z randomizacją). W analizie klinicznej wnioskodawcy nie oceniono badań z analizy dodatkowej.

Badanie SUMMACTA odznaczało się następującymi cechami:

##### Randomizacja

Randomizację (1:1) przeprowadzono przy zastosowaniu systemu odpowiedzi głosowych IVRS (ang. Interactive Voice Response System). Stratyfikację przeprowadzono ze względu na region geograficzny (Europa, Ameryka Północna, Ameryka Południowa, reszta świata) oraz ze względu na masę ciała pacjenta. Posłużono się również zasadą minimizacji (ang. minimization), w której pacjenta przypisano do danej grupy terapeutycznej z prawdopodobieństwem wynoszącym 0,8. Utajenie kodu randomizacji najprawdopodobniej zostało zachowane gdyż zastosowano system odpowiedzi głosowych IVRS (co może sugerować utajenie kodu randomizacji).

##### Zaślepienie

Przeprowadzono metodą „double-dummy” (podwójna imitacja). Wiedza odnośnie grupy terapeutycznej, do których zakwalifikowano chorych była niedostępna dla pacjentów, badaczy oraz pracowników producenta leku.

##### Hipoteza badawcza

Badanie zaprojektowane w celu wykazania, iż testowana interwencja (TOC s.c.) jest „nie mniej skuteczna” (non-inferior) od komparatora (TOC i.v.) dla punktu końcowego: odpowiedź na leczenie ACR20. Margines porównywalności (ang. margin) dla pierwszorzędnego punktu końcowego: odpowiedź na leczenie ACR20

został ustalony na poziomie 12% (moc testu 90%, test dwustronny z przedziałem ufności 95%). Aby stwierdzić czy dana interwencja jest „nie mniej skuteczna” niż interwencja kontrolna, dolna granica 95% przedziału ufności dla różnicy w odpowiedzi pomiędzy interwencjami musi być wyższa niż -12%. Margines ten zdefiniowano na podstawie wyników badań klinicznych dla tocilizumabu i.v.

#### Schemat grup

Badanie zostało przeprowadzone w schemacie grup równoległych.

#### Metoda analizy danych

Wyniki dla głównego punktu końcowego (ACR20) przedstawiono dla populacji per protocol (PP) nieuwzględniającej chorych, którzy naruszyli protokół badania. Dodatkowo wyniki dla ww. punktu końcowego przedstawiono dla populacji ITT. Wyniki dla pozostałych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej zostały przedstawione dla populacji PP. W analizie bezpieczeństwa zachowano regułę ITT.

#### Opis liczebności i przyczyny wykluczenia pacjentów w toku badań

W grupie TOC s.c. utracono z badania 59 pacjentów (30 pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych, 11 pacjentów z powodu nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie, 9 pacjentów z powodu własnej decyzji, 5 pacjentów z powodu naruszenia protokołu oraz 2 pacjentów utracono z okresu obserwacji). W grupie TOC i.v. utracono z badania 67 pacjentów (42 pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych, 8 pacjentów z powodu nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie, 5 pacjentów z powodu własnej decyzji, 3 pacjentów z powodu naruszenia protokołu oraz 1 pacjent utracony z okresu obserwacji).

Podsumowując, badanie SUMMACTA charakteryzowało się wysoką wiarygodnością wewnętrzną, opis i metodę randomizacji i zaślepienia oraz utraty pacjentów z badania przedstawiono w analizie klinicznej wnioskodawcy szczegółowo.

### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził jakościową syntezę wyników. W opinii analityka Agencji była ona czytelna, przejrzysta i kompletna. Do analizy głównej włączono tylko jedno badanie, dlatego wykonanie metaanalizy nie było możliwe.

Do oceny danych dychotomicznych obliczano parametry względne: ryzyko względne (RR, ang. relative risk) lub korzyść względną (RB, ang. relative benefit). W przypadku, gdy otrzymany wynik był istotny statystycznie obliczano parametry bezwzględne: NNT (ang. number needed to treat) lub NNH (ang. number needed to harm). Parametry względne oraz bezwzględne przedstawiano wraz z 95% przedziałem ufności i/lub poziomem istotności. W przypadku braku zdarzenia w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metoda Peto (ang. Peto odds ratio). Do oceny danych ciągłych obliczano różnicę średnich (MD, ang. mean difference) wraz z 95% przedziałem ufności. W zależności od dostępności danych obliczano różnicę średnich zmian końcowych lub/i różnicę średnich zmian względem wartości wyjściowych.

Obliczenia wykonano w programie Review Manager 5.2.

Wnioskodawca przedstawił ocenę jakości danych dla poszczególnych punktów końcowych w skali GRADE (ang. The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), większość analizowanych punktów końcowych otrzymało notę „wysoki”. Wyjątek stanowiły punkty dot. oceny OB i CRP, których jakość oceniono na „średnią”.

#### **Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę:**

- Mała liczba odnalezionych dowodów naukowych. W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano wyłącznie 1 badanie randomizowane spełniające kryteria włączona do analizy głównej SUMMACTA. Jednak należy zaznaczyć, iż badanie cechuje się wysoką wiarygodnością wewnętrzną gdyż zostało przeprowadzone na dużej próbie (N=1265).
- Wyniki dla punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej: remisja choroby wg wskaźnika DAS28, wskaźnika SDAI ( $\leq 3,3$ ), CDAI ( $\leq 2,8$ ), kryteriów Booleana oraz ocena sprawności pacjenta wg kwestionariusza HAQ-DI zostały przedstawione dla populacji per protocol (PP). Dla głównego punktu końcowego: odpowiedź na leczenie ACR20 wyniki zostały przedstawione dla populacji ITT oraz PP. Przy czym należy zaznaczyć, iż w badaniach testujących hipotezę non-inferiority podstawowym podejściem w analizie statystycznej jest analiza per-protocol.
- Sposób przedstawienia wyników dla punktów końcowych wartość OB oraz stężenie CRP w sposób szczątkowy, co uniemożliwiało przeprowadzenie analizy statystycznej.
- Stosowanie terapii współtowarzyszącej (glikokortykosteroidy:  $\leq 10$  mg/dzień prednizon lub jego ekwiwalent oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne: w maksymalnej rekomendowanej dawce) było dopuszczalne w badaniu. Ww. ograniczenie nie ma wpływu na wiarygodność otrzymanych wyników,

ze względu na fakt, iż stosowanie terapii GKS stanowi standardowe postępowanie w przypadku tej choroby.

- Interwencje oceniane w badaniu SUMMACTA włączonego do analizy głównej podawane są w skojarzeniu z lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (w tym ponad 80% pacjentów przyjmowało MTX). Zgodnie z zapisem programu lekowego tocilizumab wymaga równoczesnego podawania metotreksatu. Jednak w przypadku niemożności podania metotreksatu (nietolerancja, lub gdy dalsze leczenie MTX nie jest wskazane), tocilizumab może być podany jako monoterapia. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badania, w którym tocilizumab byłby podawany w monoterapii. Odnaleziono badanie MUSASHI oceniało tocilizumab podawanego w postaci podskórnej w dawce 162 mg podawany co 2 tygodnie. Ww. próba kliniczna nie została uwzględniona w analizie głównej ze względu na niezgodny schemat podawania z zarejestrowanym wskazaniem: tocilizumab w postaci podskórnej w dawce 162 mg podawany raz w tygodniu. Wyniki tego badania zostały przedstawione w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa.

#### Inne ograniczenia zidentyfikowane przez oceniającego:

- Nie oceniono jakości badań MUSASHI i BREVACTA włączonych do dodatkowej analizy bezpieczeństwa.
- Wnioskodawca podał łącznie częstość występowania działań niepożądanych z badania MUSASHI dla tocilizumabu i.v. i tocilizumabu s.c.
- W analizie klinicznej wnioskodawcy stwierdzono rozbieżności w danych odnośnie wskaźnika DAS28 pomiędzy publikacją źródłową, suplementem do tej publikacji oraz wynikami zaprezentowanymi przez autorów analizy klinicznej. Szczegółowy komentarz zamieszczono pod tabelą prezentującą wyniki remisji w skali DAS28. Należy podkreślić, że ww rozbieżności nie wpływają na zmianę wnioskowania z analizy klinicznej wnioskodawcy.

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono wyniki analizy klinicznej w podziale na analizowane punkty końcowe. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

#### Odpowiedź na leczenie ACR 20/50/70

W badaniu SUMMACTA analizowano 20%, 50% i 70% poprawę zgodnie z kryteriami ACR po 24 tyg. leczenia. Badanie zaprojektowane w celu wykazania, iż badana interwencja (TOC s.c.) jest nie mniej skuteczna od komparatora (TOC i.v.) dla punktu końcowego: odpowiedź na leczenie ACR20. Margines porównywalności dla I-rzędowego punktu końcowego: odpowiedzi na leczenie ACR20 ustalono na poziomie 12% dla dolnej granicy przedziału ufności (moc testu 90%, test dwustronny z przedziałem ufności 95%).

Wyniki dla punktu końcowego ACR20 zostały przedstawione dla populacji ITT oraz populacji PP.

Tabela 16. Wyniki skuteczności klinicznej – ACR20/50/70 po 24 tyg. leczenia, TOC s.c. vs TOC i.v. (SUMMACTA) [wg Tab. 8 w AK wnioskodawcy].

Punkt końcowy	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	RB* (95% CI)
ACR20	<b>ACR20 (populacja PP)</b>				
	TOC s.c.	24 tyg.	558	387* (69,4)	0,95 (0,88; 1,02)
	TOC i.v.		537	394* (73,4)	
	<b>ACR20 (populacja ITT)</b>				
	TOC s.c.	24 tyg.	631	429* (68)	1,02 (0,94; 1,10)
	TOC i.v.		631	442* (70)	
	<b>Interwencja</b>	<b>Okres obserwacji</b>	<b>N</b>	<b>% pacjentów z ACR20 (95% CI)</b>	<b>Różnica: TOC s.c. vs TOC i.v. (95% CI)</b>
	<b>ACR20 (populacja PP)</b>				
	TOC s.c.	24 tyg.	558	69,4 (65,5; 73,2)	-4,0 (-9,2; 1,2)
	TOC i.v.		537	73,4 (69,6; 77,1)	
	<b>ACR20 (populacja ITT)</b>				
	TOC s.c.	24 tyg.	631	68 (bd)	-2,7 (-7,6; 2,2)
TOC i.v.	631		70 (bd)		
<b>Punkt końcowy</b>	<b>Interwencja</b>	<b>Okres obserwacji</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RB* (95% CI)</b>
ACR50	<b>ACR50 (populacja PP)</b>				
	TOC s.c.	24 tyg.	558	262* (47)	0,98 (0,86; 1,11)

	TOC i.v.		537	258* (49)		
	<b>ACR50 (populacja ITT)</b>					
	TOC s.c.	24 tyg.	631	290* (46)	0,98 (0,87; 1,10)	
	TOC i.v.		631	297* (47)		
	<b>Interwencja</b>	<b>Okres obserwacji</b>	<b>N</b>	<b>% pacjentów z ACR50 (95% CI)</b>	<b>Różnica: TOC s.c. vs TOC i.v. (95% CI)</b>	
	<b>ACR50 (populacja PP)</b>					
	TOC s.c.	24 tyg.	558	47 (bd)	1,8 (-7,5; 4,0)	
	TOC i.v.		537	48 (bd)		
	<b>Punkt końcowy</b>	<b>Interwencja</b>	<b>Okres obserwacji</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>RB* (95% CI)</b>
	<b>ACR70</b>	<b>ACR70 (populacja PP)</b>				
TOC s.c.		24 tyg.	558	134* (24)	0,89 (0,73; 1,09)	
TOC i.v.			537	145* (27)		
<b>ACR70 (populacja ITT)</b>						
TOC s.c.		24 tyg.	631	151* (24)	0,89 (0,73; 1,07)	
TOC i.v.			631	170* (27)		
<b>Interwencja</b>		<b>Okres obserwacji</b>	<b>N</b>	<b>% pacjentów z ACR70 (95% CI)</b>	<b>Różnica: TOC s.c. vs TOC i.v. (95% CI)</b>	
<b>ACR70 (populacja PP)</b>						
TOC s.c.		24 tyg.	558	24 (bd)	3,8 (-9,0; 1,3)	
TOC i.v.			537	27 (bd)		

\*obliczono przez wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych

Odsetek odpowiedzi na leczenie ACR20, ACR50 i ACR70 był porównywalny pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi. Obliczona przez autorów różnica w % pacjentów z odpowiedzią ACR20/50/70 pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi nie wykazała istotności statystycznej wyników. Również obliczone korzyści względne dla ww. punktów końcowych nie wykazały znamienności statystycznej. Dla głównego punktu końcowego ACR20 dla populacji PP została spełniona hipoteza *non-inferiority*, gdyż dolna granica przedziału dla różnicy w % pacjentów z ACR20 pomiędzy TOC s.c. vs TOC i.v. nie przekracza wartości marginesu porównywalności wynoszącej 12%. Można zatem wnioskować, iż TOC s.c. jest lekiem o „nie mniejszej” skuteczności w porównaniu do TOC i.v. Analiza ITT dla punktu końcowego odpowiedź na leczenie ACR20 wykazała podobne wyniki. Ponadto, w przeprowadzonej analizie post-hoc w podgrupach pacjentów ze względu na masę ciała (<60 kg, 60-100 kg, >100 kg) nie odnotowano istotnych różnic w częstości występowania ACR20/50/70 pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (brak informacji o istotności statystycznej).

### Remisja choroby

Autorzy badania SUMMACTA analizowali punkty końcowe oceniające remisję choroby po 24 tyg. leczenia definiowaną wg wskaźników aktywności choroby: DAS28 OB, DAS28 (<2,6), CDAI (≤2,8), SDAI (≤3,3) oraz kryteriów Booleana. Wyniki zostały przedstawione dla populacji PP.

### Remisja choroby wg wskaźnika DAS28

Tabela 17. Wyniki skuteczności klinicznej – remisja choroby wg wskaźnika DAS28 (<2,6) po 24 tyg. leczenia, TOC s.c. vs TOC i.v. (SUMMACTA) [wg Tab. 9 w AK wnioskodawcy].

Punkt końcowy	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	RB (95% CI)
<b>DAS28 (&lt;2,6) (populacja PP)</b>	TOC s.c.	24 tyg.	558	212* (38)	1,06 (0,91; 1,23)
	TOC i.v.		537	193* (37)	
	<b>Interwencja</b>	<b>Okres obserwacji</b>	<b>N</b>	<b>% pacjentów z DAS28 (&lt;2,6)</b>	<b>Różnica: TOC s.c. vs TOC i.v. (95% CI)</b>
	TOC s.c.	24 tyg.	558	38	0,9 (-5,0; 6,8)**
	TOC i.v.		537	37	

\*obliczono przez wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych. W publikacji źródłowej odsetki wyniosły dla TOC sc – 38%, a dla TOC iv – 36%, natomiast w suplementie do publikacji odpowiednio: 37% i 38%. Obliczony przez analityka parametr RB przy uwzględnieniu wartości z publikacji źródłowej wyniósł 1,06 (0,91; 1,23), natomiast przy uwzględnieniu wartości z suplementu 0,97 (0,83; 1,13). Wyniki te nie są istotne statystycznie i nie zmieniają wnioskowania z analizy klinicznej wnioskodawcy.

\*\* wartość podana przez autorów publikacji.

Obliczona korzyść względna dla analizowanego punktu końcowego DAS28 nie wykazała znamienności statystycznej wyników. Ponadto, obliczona przez autorów badania SUMMACTA % różnica pomiędzy TOC s.c. vs TOC i.v. nie wykazała dla analizowanego punktu końcowego DAS28 istotności statystycznej.

### Remisja choroby wg wskaźników SDAI, CDAI i kryteriów Booleana.



Tabela 18. Wyniki skuteczności klinicznej – remisja choroby wg wskaźników SDAI ( $\leq 3,3$ ), CDAI ( $\leq 2,8$ ) oraz kryteriów Booleana po 24 tyg. leczenia, TOC s.c. vs TOC i.v. (SUMMACTA) [wg Tab. 10 w AK wnioskodawcy].

Punkt końcowy	Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	n (%)	RB (95% CI)
SDAI (populacja PP)	TOC s.c.	24 tyg.	558	89* (16)	0,94 (0,72; 1,23)
	TOC i.v.		537	91* (17)	
CDAI (populacja PP)	TOC s.c.	24 tyg.	558	78* (14)	0,93 (0,70; 1,24)
	TOC i.v.		537	81* (15)	
Kryteria Booleana (populacja PP)	TOC s.c.	24 tyg.	558	61* (11)	0,99 (0,71; 1,39)
	TOC i.v.		537	59* (11)	

\*obliczono przez wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych

W obu analizowanych grupach terapeutycznych remisję choroby wg CDAI, SDAI i kryteriów Booleana odnotowano u podobnego odsetka pacjentów. Obliczone parametry korzyści względnej (RB) nie wykazały istotności statystycznej.

### Ocena sprawności pacjenta wg kwestionariusza HAQ-DI

Uzyskanie wartości  $\geq 0,3$  względem wartości wyjściowej świadczyła o klinicznej poprawie sprawności pacjenta wg HAQ-DI.

Tabela 19. Wyniki skuteczności klinicznej – ocena sprawności pacjenta wg kwestionariusza HAQ-DI po 24 tyg. leczenia, TOC s.c. vs TOC i.v. (SUMMACTA) [wg Tab. 11 w AK wnioskodawcy].

Punkt końcowy	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	RB (95% CI)
HAQ-DI (populacja PP)	TOC s.c.	24 tyg.	558	363* (65)	0,97 (0,89; 1,06)
	TOC i.v.		537	360* (67)	
	Interwencja	Okres obserwacji	N	% pacjentów z HAQ-DI $\geq 0,3$	Różnica: TOC s.c. vs TOC i.v. (95% CI)
	TOC s.c.	24 tyg.	558	65	-2,3 (-8,1; 3,4)
TOC i.v.	537		67		

\*obliczono przez wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych.

W obu analizowanych grupach terapeutycznych u ponad 65% pacjentów odnotowano poprawę sprawności wg kwestionariusza HAQ-DI. Obliczona korzyść względna jest nieistotna statystycznie.

### Stężenie CRP i OB

W badaniu SUMMACTA, jako punkty końcowe oceniano stężenie białka C-reaktywnego (CRP) oraz wskaźnik opadania erytrocytów (OB) po 24 tygodniach leczenia względem wartości początkowej. Górna granica normy dla CRP wynosiła 0,99 mg/dL.

Tabela 20. Wyniki skuteczności klinicznej – wskaźniki zapalenia (CRP i OB) po 24 tyg. leczenia, TOC s.c. vs TOC i.v. (SUMMACTA) [wg Tab. 12 w AK wnioskodawcy].

Punkt końcowy	SUMMACTA
CRP	Stężenie CRP obniżyło się w obu grupach po pierwszej dawce tocilizumabu. Następnie, w obydwu grupach, stężenie CRP pozostało poniżej górnej granicy normy (ULN; 0,99 mg/dl) po 24 tygodniach leczenia. Zaznaczono, iż stężenie CRP dla TOC s.c. było zbliżone do TOC i.v.
OB	Obserwowano spadek wartości OB po 24 tygodniach leczenia, który również był porównywalny pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi.

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### Informacje z ChPL RoActemra

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych (występujących u  $\geq 5\%$  chorych leczonych tocilizumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami z grupy LMPCH) należały: zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowej i gardła, ból głowy, nadciśnienie tętnicze i zwiększenie aktywności AIAT.

Najcięższe działania niepożądane to: ciężkie zakażenia, powikłania zapalenia uchyłków jelita i reakcje nadwrażliwości.

#### Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa została oparta o następujące punkty końcowe: zgony, rezygnacje z badania wraz uwzględnieniem przyczyny, reakcje w miejscu iniekcji, nadwrażliwość, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane oraz parametry laboratoryjne. Analiza została przedstawiona na populację ITT.

#### Zgony

Tabela 21. Wyniki bezpieczeństwa klinicznego – zgony po 24 tyg. leczenia, TOC s.c. vs TOC i.v. (SUMMACTA) [wg Tab. 13 w AK wnioskodawcy].

Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	n (%)	RR (95% CI)
-------------	-----------------------	---	-------	-------------

TOC s.c.	24 tyg.	631	0	0,14 (0,00; 6,82)
TOC i.v.		631	1 (<1)	

\*Obliczono przez wnioskodawcę metodą OR Peto

Obliczony iloraz szans metodą Peto jest nieistotny statystycznie. Odnotowany przypadek zgonu w grupie TOC i.v. został przypisany sepsie, wywołanej bakteryjnym zapaleniem stawów.

### Rezygnacje z badania

Tabela 22. Wyniki bezpieczeństwa klinicznego – rezygnacje z leczenia po 24 tyg. leczenia, TOC s.c. vs TOC i.v. (SUMMACTA) [wg Tab. 14 w AK wnioskodawcy].

Rezygnacje	Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	n (%)	RR (95% CI)
Ogółem	TOC s.c.	24 tyg.	631	59 (9,4)	0,85 (0,61; 1,19)
	TOC i.v.		631	67 (10,6)	
Z powodu zdarzeń niepożądanych	TOC s.c.		631	30 (4,8)	0,71 (0,45; 1,13)
	TOC i.v.		631	42 (6,7)	
Z powodu niedostatecznej odpowiedzi na leczenie	TOC s.c.		631	11 (2)	1,38 (0,56; 3,40)
	TOC i.v.		631	8 (1)	

Obliczone ryzyka względne dla ww. punktów końcowych nie wykazały znamienności statystycznej. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym, które prowadziło do wycofania z leczenia były zakażenia (1,1% w grupie TOC s.c. i 1,3% w grupie TOC i.v.).

### Ciężkie zdarzenia niepożądane

Autorzy badania SUMMACTA analizowali dla 24-tyg. okresu obserwacji odsetki pacjentów, u których wystąpiły  $\geq 1$  ciężkie zdarzenia niepożądane. Ciężkie reakcje nadwrażliwości zdefiniowano jako ciężkie SAEs (*Serious adverse events*) występujące w ciągu 24 godzin od wstrzyknięcia lub infuzji (bez uwzględnienia reakcji w miejscu iniekcji) i ocenione przez badającego jako najprawdopodobniej związane z zastosowanym leczeniem.

Tabela 23. Wyniki bezpieczeństwa klinicznego – ciężkie zdarzenia niepożądane po 24 tyg. leczenia, TOC s.c. vs TOC i.v. (SUMMACTA) [wg Tab. 15 w AK wnioskodawcy].

Parametr	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	RR (95% CI)
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem $\geq 1$	TOC s.c.	24 tyg.	631	29 (4,6)	0,88 (0,54; 1,43)
	TOC i.v.		631	33 (5,2)	
Ciężkie reakcje nadwrażliwości	TOC s.c.		631	2 (<1)	0,67 <sup>^</sup> (0,12; 3,88)
	TOC i.v.		631	3 (<1)	
Ciężkie zakażenia*	TOC s.c.		631	9 (1,4)	1,0 (0,40; 2,50)
	TOC i.v.		631	9 (1,4)	

\*Po 2 przypadki ciężkich zakażeń płuc w obu grupach oraz 2 przypadki bakteryjnego zapalenia stawów w grupie TOC i.v..<sup>^</sup> Obliczono przez wnioskodawcę metodą OR Peto.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami. Autorzy badania zaznaczyli, iż 2 przypadki wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości w grupie TOC i.v. niezwiązane były z zastosowanym leczeniem tylko z zapaleniem tkanki łącznej oraz niedrożnością tętnicy siatkówki. Obliczone ryzyka względne i iloraz szans OR Peto nie wykazały znamienności statystycznej wyników.

### Nowotwory

Tabela 24. Wyniki bezpieczeństwa klinicznego – nowotwory po 24 tyg. leczenia, TOC s.c. vs TOC i.v. (SUMMACTA) [wg Tab. 16 w AK wnioskodawcy].

Parametr	Interwencja	Okres obserwacji	N	n (%)	RR <sup>^</sup> (95% CI)
Nowotwory	TOC s.c.	24 tyg.	631	3 (<1)	2,72 (0,38; 19,39)
	TOC i.v.		631	1 (<1)	

<sup>^</sup> Obliczono przez wnioskodawcę metodą OR Peto

Odsetek pacjentów z nowotworami w obu analizowanych grupach terapeutycznych wyniósł <1%. W grupie TOC s.c. odnotowano 2 nowotwory piersi i 1 nowotwór mózgu, natomiast w grupie TOC i.v. zdiagnozowano raka kolczystokomórkowego skóry. Obliczone ryzyko względne nie wykazało znamienności statystycznej.

### Reakcje w miejscu iniekcji (ISR-injection site-reaction)

Tabela 25. Wyniki bezpieczeństwa klinicznego – reakcje w miejscu iniekcji po 24 tyg. leczenia, TOC s.c. vs TOC i.v. (SUMMACTA) [wg Tab. 17 w AK wnioskodawcy].

Parametr	Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	n (%)	RR (95% CI)	NNH (95% CI)
ISR ogółem	TOC s.c.	24 tyg.	631	64 (10,1)	4,27 (2,45; 7,40)	13 (10; 20)
	TOC i.v.		631	15 (2,4)		
Rumień	TOC s.c.		631	28 (4,4)	5,60 (2,18; 14,41)	25 (20; 50)
	TOC i.v.		631	5 (0,8)		
Ból	TOC s.c.		631	12 (1,9)	2,40 (0,85; 6,77)	-
	TOC i.v.		631	5 (0,8)		

Świąd	TOC s.c.		631	14 (2,2)	7,54 <sup>^</sup> (2,63; 21,63)	-
	TOC i.v.		631	0		
Krwiak	TOC s.c.		631	5 (0,8)	1,0 (0,29; 3,44)	-
	TOC i.v.		631	5 (0,8)		

<sup>^</sup> Obliczono przez wnioskodawcę metodą OR Peto

Odnotowano 168 przypadków ISR w grupie TOC s.c. i 94 ISR w grupie TOC i.v., odpowiednio u 64 i 15 pacjentów. Obliczone ryzyka względne dla **ISR ogółem, rumienia** i iloraz szans metodą Peto dla **świądu** wykazały **znamienną statystyczną na niekorzyść TOC s.c.**

Obliczony parametr NNH wyniósł odpowiednio: 13 (95% CI: 10; 20) dla ISR ogółem oraz 25 (95% CI: 20; 50) dla rumienia (lecząc 13 i 25 pacjentów TOC s.c. zamiast TOC i.v. przez okres 24 tyg., należy spodziewać się 1 dodatkowego przypadku wystąpienia ww. punktów końcowych).

Autorzy badania zaznaczają, iż wszystkie odnotowane przypadki reakcji w miejscu iniekcji miały charakter łagodny (stopień 1 lub 2) i nie przyczyniały się do przerwania dawkowania leku lub wycofania z leczenia.

### Zakażenia

Tabela 26. Wyniki bezpieczeństwa klinicznego – zakażenia po 24 tyg. leczenia, TOC s.c. vs TOC i.v. (SUMMACTA) [wg Tab. 18 w AK wnioskodawcy].

Parametr	Interwencja	Ocena efektu leczenia	N	n <sup>^</sup> (%)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)
Zakażenia ogółem	TOC s.c.	24 tyg.	631	227 (36)	0,92 (0,8; 1,06)	-
	TOC i.v.		631	247 (39,1)		
Zakażenia górnych dróg oddechowych	TOC s.c.	24 tyg.	631	46 (7,3)	0,63 (0,44; 0,90)	25 (15; 100)
	TOC i.v.		631	73 (11,6)		

<sup>^</sup> Obliczono przez wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych

Większą częstość występowania zakażeń ogółem oraz zakażeń górnych dróg oddechowych zaobserwowano w grupie TOC i.v. niż TOC s.c. Obliczone ryzyko względne dla **zakażeń górnych dróg oddechowych** było **istotnie statystycznie na korzyść TOC s.c.** NNT wyniosło 25 (95% CI: 15; 100), czyli lecząc 25 pacjentów TOC s.c., zamiast TOC i.v. przez okres 24-tygodni uda się uniknąć wystąpienia 1 dodatkowego przypadku zakażeń górnych dróg oddechowych. Dla parametru „zakażenia ogółem” obliczone RR nie wykazało znamienności statystycznej.

### Zdarzenia niepożądane

Autorzy badania SUMMACTA ocenili częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów, u których konieczna była modyfikacja dawki leku lub przerwanie leczenia.

Wśród pacjentów leczonych **TOC s.c.** odnotowano **więcej przypadków zakażeń i zarażeń pasożytniczych** w porównaniu do grupy otrzymującej TOC i.v. (91 przypadków – 14,4% vs 30 przypadków – 4,8%, RR 3,03 (2,04; 4,51)). Obliczone ryzyko względne było na niekorzyść grupy TOC s.c. Parametr NNH wyniósł 10 (95% CI: 8; 17), czyli lecząc 10 pacjentów TOC s.c. zamiast TOC i.v. przez okres 24 tyg., należy spodziewać się 1 dodatkowego przypadku wystąpienia zakażeń i zarażeń pasożytniczych.

W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych analizowane odsetki były zbliżone w obu grupach. Obliczone dla nich ryzyka względne lub ilorazy szans metodą Peto nie wykazały istotności statystycznej wyników. Zdarzenia te obejmowały: zdarzenia niepożądane ogółem, badania diagnostyczne, zaburzenia krwi i układu chłonnego, żołądka i jelit, układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, krwi i układu chłonnego, skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia naczyniowe, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia wątroby i dróg żółciowych, oka, układu nerwowego, układu rozrodczego i piersi, serca, nerek i dróg moczowych, ucha i błędnika, układu immunologicznego, zaburzenia metabolizmu i odżywiania oraz spadek szybkości wlewu.

W przeprowadzonej analizie post-hoc w podgrupach pacjentów ze względu na masę ciała (<60 kg, 60-100 kg, >100 kg) nie wykazano istotnych różnic (brak informacji na temat istotności statystycznej) w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych ogółem pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi.

### Parametry laboratoryjne

W badaniu SUMMACTA oceniono nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych po 24 tygodniach leczenia. Z uwagi na obszerność tabeli z wynikami w analizie wnioskodawcy, nie zamieszczono jej tutaj, ograniczono się do opisu wyników istotnych statystycznie.

Częstość występowania zwiększonej aktywności ALAT >3 ULN, liczby neutrofilii: stopień 1 (1500 do <LLN); stężenia cholesterolu  $\geq$ 240 mg/dL była znamienne większa w grupie TOC s.c. niż w grupie TOC i.v.. Obliczone dla tych parametrów ryzyka względne wykazały znamienność statystyczną wyników na korzyść kontroli. Jednak wysoka górna wartość przedziału ufności dla NNH może sugerować brak istotności klinicznej wyników. W przypadku pacjentów z małą liczbą płytek krwi oraz liczby neutrofilii prawie wszystkie wydarzenia były 1 stopnia toksyczności. W przypadku pozostałych ocenianych punktów końcowych (zmiana z prawidłowej wartości ALAT na początku badania do wartości nieprawidłowego wyniku >3 do 5 ULN i >5

ULN, zmiana z prawidłowej wartości ASPAT na początku badania do wartości nieprawidłowego wyniku, poziom neutrofilii w stopniu 2 wg CTCAE, liczba płytek krwi, stężenie cholesterolu z wartości początkowej <200 mg/dl do wartości nieprawidłowego wyniku - 200 do <240 mg/dL, stężenie cholesterolu HDL z wartości początkowej <40 mg/dl do wartości nieprawidłowego wyniku, stężenie cholesterolu LDL mg/dl do wartości nieprawidłowego wyniku z wartości początkowej <100 oraz stężenie trójglicerydów z wartości początkowej <150 mg/dl do wartości nieprawidłowego wyniku) nie wykazano istotności statystycznej wyników.

### Immunogenność

W badaniu SUMMACTA u 5 (0,8%) pacjentów w każdej grupie terapeutycznej stwierdzono przeciwciała przeciwko tocilizumabowi. U żadnego pacjenta z poważną reakcją nadwrażliwości nie rozwinęły się przeciwciała przeciwko tocilizumabowi. 1 pacjent z grupy TOC s.c. z przeciwciałami anty-TOC miał niepożądaną reakcję w miejscu wstrzyknięcia. Żaden z pacjentów, u którego wykryto przeciwciała przeciwko tocilizumabowi nie wycofał się z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie lub utraty skuteczności. Nie zaobserwowano wpływu przeciwciał na farmakokinetykę tocilizumabu.

### Dane pochodzące z badań randomizowanych nieuwzględnionych w analizie głównej

Do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono 2 badania RCT (BREVACTA, MUSASHI), które stanowiły randomizowane badania kliniczne podwójnie zaślepienie, w których porównywano efektywność kliniczną tocilizumabu podawanego w postaci podskórnej w dawce 162 mg podawany co 2 tygodnie z placebo podawanym podskórnie (BREVACTA) oraz tocilizumabem podawanym w postaci wlewu dożylnego w dawce 8mg/kg mc co 4 tygodnie (MUSASHI). Obie próby kliniczne nie zostały uwzględnione w analizie głównej ze względu na schemat dawkowania niezgodny z zarejestrowanym wskazaniem: tocilizumab w postaci podskórnej w dawce 162 mg podawany raz w tygodniu.

Charakterystykę włączonych badań (BREVACTA, MUSASHI) przedstawiono w Tabeli 13. Dane do badania BREVACTA zostały zaczerpnięte ze strony internetowej [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT01232569). Badanie zostało zidentyfikowane przez wnioskodawcę podczas wyszukiwania badań nieopublikowanych. Wyniki z badania MUSASHI wnioskodawca podał łącznie dla tocilizumabu s.c. i tocilizumabu i.v..

### Zgony i rezygnacje z leczenia

W tabeli poniżej zaprezentowano częstość występowania zgonów oraz rezygnacji z badania wraz z ich powodami po 24 tygodniowym leczeniu tocilizumabem w postaci podskórnej.

Tabela 27. Zgony, rezygnacje z badania, badania: BREVACTA i MUSASHI [wg Tab. 26 w AK wnioskodawcy].

Parametr	BREVACTA n/N (%)	MUSASHI n/N (%)
Zgony	2/438 (0,46)	0/173 (0)
Rezygnacje z badania ogółem	28/438 (6,39)	12/173 (6,93)*
Rezygnacje z powodu AEs	9/438 (2,05)	3/173 (1,73)
Rezygnacje z powodu nieskuteczności leczenia	1/438 (0,23)	3/173 (1,73)
Rezygnacje z okresu follow up	4/438 (0,91)	bd

AEs - adverse events; bd-brak danych;\* faza double blind

W badaniu BREVACTA zarejestrowano 2 zgony, natomiast w badaniu MUSASHI nie odnotowano zgonów.

### Ciężkie zdarzenia niepożądane

Poniżej zaprezentowano częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych po 24 tygodniowym leczeniu tocilizumabem w postaci podskórnej. Zdarzenia niepożądane przedstawiono wg klasyfikacji układów narządowych i częstości ich występowania.

Tabela 28. Ciężkie zdarzenia niepożądane w badaniach BREVACTA i MUSASHI [wg Tab. 27 w AK wnioskodawcy].

Parametr	BREVACTA n/N (%)	MUSASHI n/N (%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	20/437 (4,58)	13/173 (7,5)
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym lekiem	bd	6/173 (3,5)
Ciężkie zakażenia	bd	3/173 (1,2)
Zaburzenia żołądka i jelit	1/437 (0,23)	4/173 (2,31)
Zaburzenia układu immunologicznego	1/437 (0,23)	bd
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	12/437 (2,75)	2/173 (1,16)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	3/437 (0,69)	1/173 (0,59)
Zaburzenia układu nerwowego	2/437 (0,46)	1/173 (0,59)
Zaburzenia psychiczne	1/437 (0,23)	bd
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	2/437 (0,46)	bd
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1/437 (0,23)	2/173 (1,16)
Zaburzenia naczyniowe	2/437 (0,46)	1/173 (0,59)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	0/437 (0,0)	4/173 (2,31)
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej	0/437 (0,0)	2/173 (1,16)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	bd	1/173 (0,59)

### Zdarzenia niepożądane

W badaniu BREVACTA oceniono częstość występowania zdarzeń niepożądanych po 24 tygodniowym leczeniu tocilizumabem w postaci podskórnej. Zdarzenia niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych i częstości ich występowania.

**Tabela 29. Zdarzenia niepożądane w badaniu BREVACTA [wg Tab. 28 w AK wnioskodawcy].**

Parametr	BREVACTA n/N (%)
Zdarzenia niepożądane ogółem	125/437 (28,6)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	23/437 (5,25)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	31/437 (7,09)
Badania laboratoryjne	127/437 (29,06)
Zaburzenia układu nerwowego	24/437 (5,49)

Najczęściej odnotowywano zakażenia i zarażenia pasożytnicze (infekcje górnych dróg oddechowych) oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (wzrost stężenia ALAT i ASPAT).

**Tabela 30. Zdarzenia niepożądane w badaniu MUSASHI [wg Tab. 29 w AK wnioskodawcy]**

Parametr	MUSASHI n/N (%)
Zdarzenia niepożądane ogółem	154/173 (89,0)
Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym lekiem	144/173 (83,2)
Zakażenia	72/173 (41,6)
Zapalenie nosogardzieli	31/173 (17,9)
Reakcje w miejscu iniekcji	21/173 (12,1)

Najczęstszymi odnotowanymi zdarzeniami niepożądanymi były zakażenia w tym zapalenie nosa i gardła. Reakcje w miejscu iniekcji obejmowały rumień (21 pacjentów), krwihak, świąd, krwawienie, swędzenie, ból oraz pokrzywka. Zaznaczono, że miały one charakter łagodny i nie prowadziły do przerwania leczenia. Żaden pacjent nie doświadczył reakcji nadwrażliwości w tym reakcji anafilaktycznej.

W badaniu MUSASHI wykazano, iż profil bezpieczeństwa TOC s.c. był zbieżny z bezpieczeństwem TOC i.v.

#### **Parametry laboratoryjne**

W tabeli poniżej przedstawiono nieprawidłowości laboratoryjne zarejestrowane po 24 tygodniach leczenia.

**Tabela 31. Parametry laboratoryjne w badaniu MUSASHI [wg Tab. 30 w AK wnioskodawcy]**

Parametr	MUSASHI n/N	
Stężenie cholesterolu z wartości początkowej <200 mg/dl do wartości nieprawidłowego wyniku	200 do < 240	65/136
	≥ 240	32/136
Stężenie cholesterolu HDL z wartości początkowej <40 mg/dl do wartości nieprawidłowego wyniku	40 do <60	18/29
	≥60	0/29
Stężenie cholesterolu LDL z wartości początkowej <100 mg/dl do wartości nieprawidłowego wyniku	100 do < 130	51/93
	130 do < 160	24/93
	160 do < 190	1/93
Stężenie ALAT z wartości prawidłowej do wartości nieprawidłowego wyniku wg stopnia toksyczności CTC	Stopień 1	35/164
	Stopień 2	4/164
	Stopień 3	1/164
Stężenie ASPAT z wartości prawidłowej do wartości nieprawidłowego wyniku wg stopnia toksyczności CTC	Stopień 1	21/168
	Stopień 2	1/168
	Stopień 3	1/168
Stężenie bilirubiny całkowitej z wartości prawidłowej do wartości nieprawidłowego wyniku wg stopnia toksyczności CTC	Stopień 1	21/173
	Stopień 2	3/173
	Stopień 3	0/173
Stężenie neutrofilii z wartości prawidłowej do wartości nieprawidłowego wyniku wg stopnia toksyczności CTC	Stopień 1	19/170
	Stopień 2	16/170
	Stopień 3	5/170

Częstość występowania neutrofilii oraz bilirubiny stopnia 3 była niska, najczęściej odnotowywano nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych stopnia 1 lub 2. Zaznaczono także, iż żaden pacjent, u którego wykryto przeciwciała przeciwko tocilizumabowi nie zrezygnował z badania oraz nie wpłynęło to na skuteczność kliniczną.

Podsumowując powyższe wyniki można stwierdzić, iż profil bezpieczeństwa tocilizumabu podawanego w postaci podskórnej jest zbieżny z bezpieczeństwem przedstawionym w ChPL RoActemra oraz z badaniem klinicznym włączonym do analizy głównej

#### **3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa**

W celu uzupełnienia analizy bezpieczeństwa wnioskodawca przeszukał strony urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych:

- EMA - European Medicines Agency [<http://www.ema.europa.eu>];
- URPL-Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl>];

- FDA – Food and Drug Administration [<http://www.fda.gov>].

Analitik Agencji nie zidentyfikował, innych niż wnioskodawca, komunikatów dotyczących stosowania tocilizumabu s.c. zamieszczonych na ww. stronach.

#### **FDA**

Wnioskodawca zidentyfikował dokument FDA „*BLA 125276 and BLA 125472 ACTEMRA (tocilizumab) risk evaluation and mitigation strategy (REMS)*”, który został przygotowany dla pracowników służby zdrowia w celu przedstawienia informacji o poważnych zagrożeniach związanych z zastosowaniem leku Actemra w postaci wlewu dożylnego i postaci podskórnej. Główne ostrzeżenia dotyczyły: ciężkich zakażeń, perforacji przewodu pokarmowego, reakcji nadwrażliwości w tym reakcji anafilaktycznej, choroby wątroby lub zaburzenia czynności wątroby, parametrów laboratoryjnych (zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, zmniejszenie liczby płytek krwi, zwiększenie parametrów lipidowych we krwi), nowotworów oraz zaburzeń demielinizacyjnych. Wszystkie ww. zagrożenia związane z zastosowaniem leku Actemra pokrywały się z działaniami niepożądanymi zaprezentowanymi w ChPL produktu RoActemra [FDA REMS 2013].

#### **URPL**

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) zamieszczono komunikat bezpieczeństwa z dnia 2 grudnia 2010 roku dotyczący wystąpienia reakcji anafilaktycznej zakończonej zgonem pacjenta po leczeniu tocilizumabem (RoActemra) podawanego we wlewie dożylnym. W związku z powyższym pracownicy służby zdrowia muszą zwracać uwagę na objawy reakcji nadwrażliwości lub anafilaktycznej, które mogą wystąpić u pacjenta w trakcie leczenia tocilizumabem jak i podczas podawania leku. Ostrzeżenie przedstawione w komunikacie zostało uwzględnione w aktualnej ChPL dla produktu RoActemra podawanego w postaci wlewu dożylnego oraz w postaci podskórnej [URPL 2010].

#### **EMA**

W wyniku przeszukiwania strony Europejskiej Agencji Leków (EMA) wnioskodawca nie odnalazł komunikatów bezpieczeństwa dotyczących zastosowania produktu RoActemra w leczeniu pacjentów z RZS.

### **3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej**

W wyniku systematycznego wyszukiwania wnioskodawca odnalazł 1 badanie kliniczne (SUMMACTA) spełniające kryteria włączenia do analizy, które stanowiło wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo tocilizumabu s.c. (TOC s.c.) z tocilizumabem i.v. (TOC i.v.) w leczeniu pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Badanie odznaczało się wysoką wiarygodnością (5/5 punktów w skali Jadad). Obie postaci leku podawane były w skojarzeniu z lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby. W populacji włączonego badania, średni wskaźnik aktywności choroby DAS28 wynosił wyjściowo 6,6 co oznacza dużą aktywność choroby. W załączonym do wniosku projekcie programu lekowego populację będą stanowić dorośli pacjenci z RZS o przebiegu agresywnym ( $DAS \geq 5,1$ ), stąd można stwierdzić, iż populacja włączona do przeglądu jest tożsama z populacją włączoną do programu lekowego.

#### **Skuteczność kliniczna**

Częstość odpowiedzi na leczenie ACR20 była zbliżona w obu grupach terapeutycznych i wyniosła 69,4% w grupie TOC s.c. i 73,4% w grupie TOC i.v. Dla głównego punktu końcowego „odpowiedź na leczenie ACR20” została spełniona hipoteza non-inferiority, stąd można stwierdzić, iż TOC s.c. jest lekiem o „nie mniejszej” skuteczności w porównaniu do TOC i.v.

Wskaźnik odpowiedzi na leczenie ACR50 i ACR70 był porównywalny pomiędzy analizowanymi interwencjami. Przeprowadzona analiza statystyczna dla ww. punktów końcowych nie wykazała znamienności statystycznej wyników.

Odsetek chorych z remisją choroby ( $DAS28 < 2,6$ ) był porównywalny pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi. Odsetek chorych, którzy uzyskali remisję choroby definiowaną jako uzyskanie wartości  $\leq 3,3$  wg wskaźnika SDAI był podobny w obu analizowanych grupach terapeutycznych TOC sc vs TOC iv (16% vs 17%). Kryteria remisji choroby uzyskanie wartości ( $\leq 2,8$ ) wg wskaźnika CDAI uzyskano u podobnego odsetka chorych w obu analizowanych grupach TOC sc vs TOC iv (14% vs 15%). Wyniki nie były istotne statystycznie.

Częstość remisji choroby wg kryteriów Booleana była zbliżona pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi TOC s.c. vs TOC iv (11%) – wynik nie był jednak znamienny statystycznie.

Poprawę sprawności wg kwestionariusza HAQ-DI uzyskano u blisko 70% w obu analizowanych grupach terapeutycznych (TOC s.c. vs TOC i.v.). W tym przypadku również nie uzyskano znamienności statystycznej wyników.

### Bezpieczeństwo

W badaniu SUMMACTA odnotowano tylko 1 przypadek zgonu w grupie TOC i.v.. W obu grupach (TOC s.c. vs TOC i.v.) stwierdzono podobną częstość rezygnacji z badania ogółem (9,4% vs 10,6%) oraz z powodu wystąpienia działań niepożądanych (4,8% vs 6,7%).

Łącznie odnotowano 77 ciężkich działań niepożądanych (34 w grupie TOC s.c. i 43 w grupie TOC i.v.). Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych była porównywalna pomiędzy grupami terapeutycznymi: TOC s.c. vs TOC i.v. (4,6% vs 5,2%). Odsetek chorych u których wystąpiły ciężkie zakażenia oraz ciężkie reakcje nadwrażliwości był niski w obu grupach terapeutycznych.

Odnotowano 168 ISR (w tym rumień, ból, świąd i krwaki) w grupie TOC s.c. i 94 ISR w grupie TOC i.v. Częstość występowania **reakcji w miejscu iniekcji ogółem** była znamienne wyższa w grupie TOC s.c. (10,1%) niż TOC i.v. (2,4%). Obliczone ryzyko względne dla ISR ogółem, wykazuje znamienność statystyczną na korzyść grupy kontrolnej. Większą częstość występowania **zakażeń ogółem oraz zakażeń górnych dróg oddechowych** zaobserwowano w grupie TOC i.v. niż TOV s.c.. Obliczone ryzyko względne dla zakażeń górnych dróg oddechowych było statystycznie istotne.

W obu grupach stwierdzono podobną częstość jakichkolwiek działań niepożądanych, wyjątek stanowi więcej przypadków **zakażeń i zarażeń pasożytniczych** w grupie TOC s.c. w porównaniu do grupy otrzymującej TOC i.v.. Obliczone ryzyko względne jest na korzyść grupy kontrolnej. W grupie TOC s.c. najczęściej odnotowywano zakażenia i zarażenia pasożytnicze oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych.

### Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL profil bezpieczeństwa i immunogenność TOC s.c. była porównywalna z TOC i.v.. Nie odnotowano żadnych nowych lub nieoczekiwanych działań niepożądanych. Wyższą częstość reakcji w miejscu iniekcji obserwowano w ramieniu TOC s.c.. w porównaniu do placebo podawanego również w postaci podskórnej. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa oparta na 2 randomizowanych próbach klinicznych wykazała, iż częstość występowania poważnych działań niepożądanych w obu analizowanych badaniach była niska. Najczęściej odnotowywano zakażenia i zarażenia pasożytnicze (infekcje górnych dróg oddechowych) oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych (wzrost stężenia ALT i AST). Profil bezpieczeństwa tocilizumabu podawanego w postaci podskórnej zaprezentowany w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa jest zbliżony z bezpieczeństwem przedstawionym w analizowanym badaniu klinicznym i ChPL.

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W celu identyfikacji badań ekonomicznych autorzy analizy wnioskodawcy przeszukali następujące bazy medyczne oraz serwisy internetowe:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- Cochrane Library,
- Center for Review and Dissemination (CRD),
- Cost-Effectiveness Analysis Registry,
- NIHR (National Institute for Health Research).

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych dotyczących tocilizumabu podawanego podskórnie.

W wyniku wyszukiwania sprawdzającego przeprowadzonego w Agencji, również nie odnaleziono żadnych analiz ekonomicznych dotyczących tocilizumabu podawanego podskórnie.

### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem opracowania jest ocena opłacalności leczenia tocilizumabem (RoActemra) podawanym podskórnie stosowanym w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) lub w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o przebiegu agresywnym, w ramach programu lekowego.

## Technika analityczna

Z uwagi na zadeklarowany przez wnioskodawcę brak różnic w wynikach zdrowotnych dotyczących skuteczności dla istotnych klinicznie punktów końcowych porównywanych terapii zastosowaną techniką analityczną w analizie ekonomicznej była analiza minimalizacji kosztów (ang. Cost Minimization Analysis, CMA).

## Porównywane interwencje

Porównywanymi strategiami terapeutycznymi w modelu były:

- tocilizumab postać podskórna w skojarzeniu z metotreksatem (u części pacjentów) oraz sekwencja kolejnych rzutów hipotetycznych LMPCh (biologicznych i/lub syntetycznych);
- tocilizumab postać dożylna w skojarzeniu z metotreksatem (u części pacjentów) oraz sekwencja kolejnych rzutów hipotetycznych LMPCh (biologicznych i/lub syntetycznych).

## Perspektywa

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (Narodowego Funduszu Zdrowia i pacjenta).

## Horyzont czasowy

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przyjęto dożywny horyzont czasowy. Horyzont czasowy analizy jest taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych.

Założono, że średnia wieku w populacji leczonych jest równa średniej wieku populacji włączonej do badania SUMMACTA tj. 52 lata. Górną granicę wieku pacjenta ustalono na poziomie 100 lat.

## Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. W ramach analizy wrażliwości rozważano dyskontowanie na poziomie:

- 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych,
- 0% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów,
- 5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów.

## Koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ), które są związane z realizacją programu lekowego dla RZS („Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)”) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjenta) tj.:

- koszty leków (tocilizumab s.c., tocilizumab i.v., metotreksat);
- pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego (kwalifikacja do programu lekowego, podanie leków, diagnostyka i monitorowanie);
- koszty leczenia działań niepożądanych;
- koszty zależne od stanu zdrowia;
- koszty opieki paliatywnej.

Wszystkie dane kosztowe przedstawiają stan na dzień 5 maja 2014 roku. Koszty leków zaczerpnięto z Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dn. 23 kwietnia 2014 roku.

Wyceny monetarnej zużytych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu Zdrowia (dotyczących usług medycznych oraz leków), zgodnie z przyjętą perspektywą analizy.

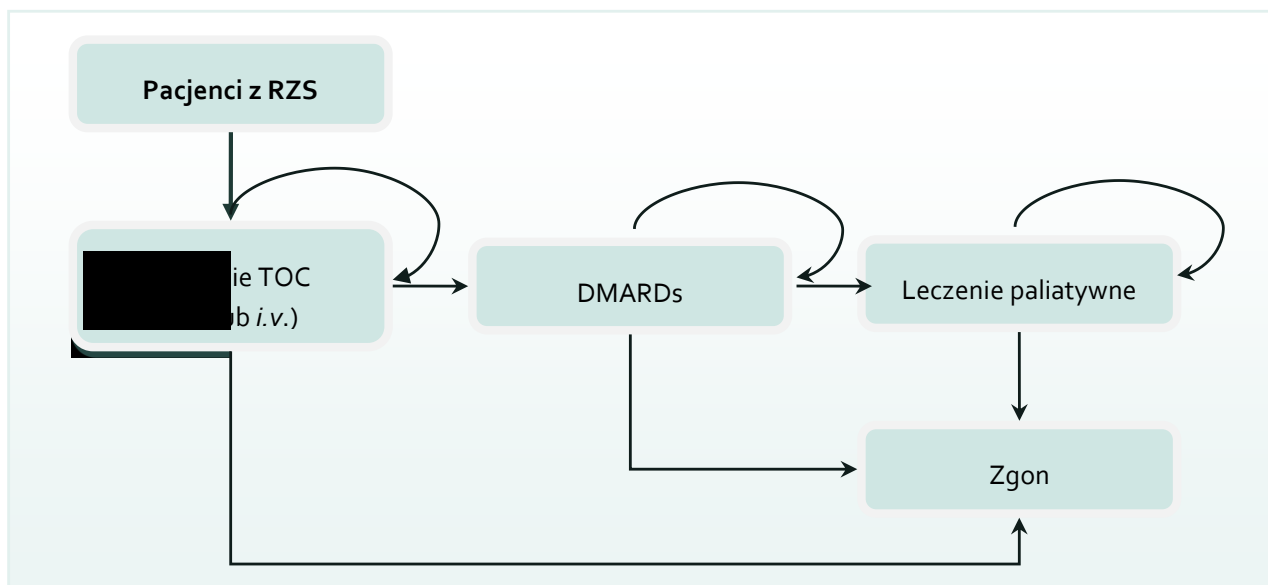
## Model

Analizę przeprowadzono w oparciu o mikrosymulację, skonstruowaną z wykorzystaniem programu TreeAge.



W celu uwzględnienia zróżnicowania w charakterystyce wyjściowej populacji (m.in. pod względem wieku, płci, wyjściowej wartości HAQ), skonstruowany model opiera się na tzw. symulacji indywidualnej (mikrosymulacji) metodą Monte Carlo. W ramach mikrosymulacji przeprowadzono 10 000 „prób” symulujących naturalny przebieg choroby u indywidualnego pacjenta z określoną (losowo) na starcie charakterystyką wyjściową uwzględniającą podstawowe czynniki ryzyka. Uśredniając wyniki (koszty i efekty) z dużej ilości prób uzyskuje się – z dobrym przybliżeniem – wynik w łącznej populacji chorych. Zastosowanie symulacji Monte Carlo zamiast standardowej analizy kohortowej opartej na założeniu homogenicznej, „uśrednionej” populacji, było w tym przypadku szczególnie wskazane z uwagi na istotny związek między indywidualnymi czynnikami ryzyka a prawdopodobieństwami przejść w modelu.

Rysunek 1. Struktura modelu farmakoeconomicznego.



#### Główne założenia modelu:

- Długość jednego cyklu w modelu ustalono na poziomie 24 tygodni (tj. 6 miesięcy, cykl półroczny) z korektą połowy cyklu.
- Populacja w modelu definiowana jest za pomocą: wieku, płci oraz wartości HAQ, w oparciu o badanie SUMMACTA. Masę ciała pacjentów stosujących tocilizumab *i.v.* zaczerpnięto z badania ankietowego.
- Metotreksat w skojarzeniu z tocilizumabem jest stosowany u części pacjentów (79,7% w grupie TOC s.c. oraz 81,5% w grupie TOC *i.v.* na podst. Burmester G. 2014).
- Koszty w ramieniu hipotetycznych LMPCh (biologicznych i/lub syntetycznych) zostały oszacowane z uwzględnieniem zależności wielkości zużycia zasobów od wskaźnika HAQ na podstawie polskiej publikacji Kaczor 2007 oraz współczynnika inflacji.
- Schemat postępowania w trakcie terapii tocilizumabem oraz dawkowanie leków biologicznych ustalony został na podstawie projektu PL oraz aktualnego programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)”.
- Założono, że koszty opieki paliatywnej w przebiegu RZS po niepowodzeniu leczenia biologicznego równe są kosztom ponoszonym w grupie chorych o najwyższej wartości wskaźnika niepełnosprawności HAQ (założenie potwierdzone opinią eksperta medycznego).
- Skuteczność ocenianych interwencji określano zgodnie z kryteriami ACR (20%, 50% i 70% poprawa w skali ACR). Prawdopodobieństwa uzyskania poszczególnych odpowiedzi w skali ACR w badanej populacji oszacowano na podstawie danych z badania klinicznego SUMMACTA.

- Za pomocą stopnia niepełnosprawności HAQ modelowano naturalny przebieg choroby (roczną progresję wskaźnika HAQ przyjęto w oparciu o odnalezione źródła danych).
- Wartość rocznej progresji stopnia niepełnosprawności HAQ u pacjentów, którzy kontynuują leczenie biologiczne (po uzyskaniu adekwatnej odpowiedzi na podjętą terapię w momencie oceny jej efektywności) oszacowano w oparciu o zgromadzone badania epidemiologiczne.
- Długość czasu trwania terapii uwzględnionymi lekami określono w modelu za pomocą rozkładu *Gompertza* i *Weibulla*. Parametry  $\alpha$  i  $\beta$  dla tocilizumabu określono na podstawie badania długoterminowego *Genovese 2013*, dla hipotetycznych LMPCh parametry rozkładu *Weibulla* zaczerpnięto z analizy *Brennan 2007*.
- Dla każdej grupy założono, że w okresie pierwszych 6 miesięcy pacjenci wycofują się z powodu braku skuteczności lub z innych przyczyn (przede wszystkim z powodu działań niepożądanych), z tym że wycofania z powodu braku skuteczności dotyczą jedynie pacjentów którzy nie osiągnęli minimalnej odpowiedzi na leczenie (ACR 20).
- Wybór terapii w praktyce zależy od lekarza oraz wysokości kontraktów w danym ośrodku, z tego względu po leczeniu tocilizumabem założono sekwencję trzech hipotetycznych LMPCh (biologicznych i/lub syntetycznych zgodnie z wytycznymi NICE dotyczącymi terapii chorych na RZS przedstawionymi w analizie *Stevenson 2013*) o uśrednionym koszcie zależnym od stanu niepełnosprawności chorego według skali HAQ.
- Prawdopodobieństwa zgonu chorych na RZS obliczono w oparciu o umieralność ogólną kobiet i mężczyzn, zależną od wieku, w polskiej populacji (dane GUS z 2012 roku), skorygowaną o współczynnik umieralności dla chorych z RZS (*Dadoun 2013*).
- Użyteczności stanów zdrowia ustalono w oparciu o zależność liniową między wagami użyteczności i wskaźnikiem HAQ, zgodnie z praktyką stosowaną w wielu analizach ekonomicznych dotyczących tego zagadnienia (m.in. *Stevenson 2013*, *Diamantopoulos 2012*, *Malotki 2011*).

Tabela 32. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy [wg Tab. 13 w AE wnioskodawcy].

Parametr	TOC s.c.	TOC i.v.	Źródła danych/szczegóły
<b>Charakterystyka pacjentów</b>			
Sredni wiek (lata)	52		Burmester G. 2014
Odsetek kobiet (%)	82,65		Burmester G. 2014
Wyjściowa wartość HAQ	1,65		Burmester G. 2014
Masa ciała [kg]	nd	70	Niewada 2009
<b>Efektywność kliniczna</b>			
Odpowiedź ACR TOC (20, 50, 70)	(0,69; 0,47; 0,26)		Burmester G. 2014
Odpowiedź ACR LMPCh (20, 50, 70)	(0,45; 0,23; 0,11)		Diamantopoulos 2012
Zmiana HAQ (brak ACR20; ACR20; ACR50; ACR 70)	(-0,12; -0,42; -0,67; -0,94)		Meads
Progresja HAQ TOC	-0,0088		NICE TA247
Progresja HAQ LMPCh	0		NICE TA247
Progresja HAQ leczenie paliatywne	0,03/cykl		Diamantopoulos 2012, Meads
Wycofanie z leczenia TOC	rozkład <i>Gompertza</i> (parametr $\alpha=0,10$ ; parametr $\beta=0,01$ )		Genovese M. 2013
Odsetek wycofań z powodu braku skuteczności TOC	4,30%		Genovese M. 2013
Odsetek wycofań z powodu działań niepożądanych TOC	16%		Genovese M. 2013
Wycofanie z leczenia LMPCh	rozkład <i>Weibulla</i> (parametr skali=2,68; parametr kształtu 0,80)		Brennan 2007
Odsetek wycofań z powodu braku skuteczności LMPCh	33%		Kiewit 2008
Użyteczność	0,82-0,11x HAQ-0,07 x HAQ <sup>2</sup>		Diamantopoulos 2012, Malotki 2011, Stevenson NIHR
SMR	1,47		Dadoun 2013
<b>Koszty [PLN]</b>			
Koszty tocilizumabu /cykl		29 378,01	Dane Zamawiającego,

		(=4 896,33*6 )	Obwieszczenie MZ z 23.04.2014, Ustawa Ref.
Koszty metotreksatu/cykl z perspektywy NFZ	17,6 (=0,797*0,92*24)	18 (=0,815*0,92*24)	Obwieszczenie MZ z 23.04.2014
Koszty metotreksatu <sup>#</sup> /cykl z perspektywy wspólnej	37,87 (=0,797*1,98*24)	38,73 (=0,815*1,98*24)	Obwieszczenie MZ z 23.04.2014
Koszty kwalifikacji do programu lekowego**	325	325	Informator o umowach 2014
Koszty podania/cykl	208,00 (=2*104,00)	2 808,00 (=6*468,00)	Informator o umowach 2014
Koszty diagnostyki i monitorowania/cykl	374,40 (=748,80/2)	374,40 (=748,80/2)	Informator o umowach 2014
Koszty zależne od stanu zdrowia (uśrednione koszty LMPCh w zależności od HAQ)	(4263,56-1653,90*HAQ <sup>3</sup> +6398,72*HAQ <sup>2</sup> -4577,30*HAQ)*(1+0,2055)		GUS 2013, Kaczor M. 2007
Koszty opieki paliatywnej	(4263,56-1653,90*3 <sup>3</sup> +6398,72*3 <sup>2</sup> -4577,30*3)* (1+0,2055)		GUS 2013, Kaczor M. 2007, opinia eksperta
Dyskontowanie			
Efekty		0,035	Wytyczne AOTM, Wymagania minimalne
Koszty		0,05	Wytyczne AOTM, Wymagania minimalne

nd – nie dotyczy; \* koszty tocilizumabu s.c. i i.v. obliczono dla roku 2015 (założono, że tocilizumab s.c. ma być finansowany od stycznia 2015 roku); \*\*koszt doliczany w modelu na początku terapii; <sup>w</sup> ramach świadczenia związanego z podaniem leku podskórnego wydawany jest również pacjentom lek raz na 3 miesiące (4 razy w ciągu roku); <sup>#</sup>koszt stosowania metotreksatu obliczono na podstawie odsetków pacjentów otrzymujących metotreksat w badaniu SUMMACTA (79,7% w grupie TOC s.c. oraz 81,5% w grupie TOC i.v.).

### Ograniczenia według wnioskodawcy

Wśród najważniejszych ograniczeń autorzy analizy ekonomicznej wnioskodawcy wymieniają:

- Analiza efektów zdrowotnych, rozważanych w niniejszym opracowaniu opierała się na wynikach jednego badania klinicznego. Wykorzystanie danych tylko z jednego źródła, może niekiedy prowadzić do wniosków obarczonych znacznym błędem. Należy jednak zwrócić uwagę, iż dane wykorzystane w analizie, pochodzące z badania SUMMACTA odnoszą się do populacji docelowej zgodnej z projektem programu lekowego (DAS28>5,1). Przedstawiono zatem wyniki zdrowotne dla populacji, która najbardziej skorzysta z leczenia preparatem RoActemra w postaci podskórnej.
- Ocena efektywności terapii w badaniu SUMMACTA prowadzona jest w oparciu o kryteria Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (ACR) (w badaniu poddano ocenie jedynie uzyskanie remisji choroby wg wskaźnika aktywności choroby DAS28 (<2,6)). Z tego względu konieczne było ich zastosowanie w modelu, zamiast obowiązujących w warunkach polskich kryteriów Europejskiej Ligi do Walki z Chorobami Reumatycznymi (EULAR), posługującymi się wartościami DAS i DAS28. Wzajemna relacja kryteriów ACR i EULAR nie jest jednak znana. Brak jest jednak dobrych danych dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR.
- Interwencje oceniane w badaniu SUMMACTA włączonego do analizy efektywności klinicznej podawane są w skojarzeniu z lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (w tym ponad 80% pacjentów przyjmowało MTX). Zgodnie z zapisem programu lekowego tocilizumab wymaga równoczesnego podawania metotreksatu. Jednak w przypadku niemożności podania metotreksatu, tocilizumab może być podany jako monoterapia. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badania, w którym tocilizumab byłby podawany w monoterapii a dawkowanie byłoby zgodne z zapisami projektu programu lekowego.
- Użycie wskaźnika HAQ jako miary jakości życia pacjentów; w świetle niedostatecznych danych o jakości życia mierzonej narzędziami pomiaru jakości życia zależnej od zdrowia w badaniach klinicznych, obliczenie użyteczności metodami regresji w zależności od wartości HAQ jest jednak standardowym postępowaniem w analizach ekonomicznych na świecie.
- Wybór terapii w praktyce zależy od lekarza oraz wysokości kontraktów, z tego względu po leczeniu tocilizumabem założono sekwencję trzech hipotetycznych LMPCh (biologicznych i/lub syntetycznych zgodnie z wytycznymi NICE dotyczącymi terapii chorych na RZS przedstawionymi w analizie Stevenson 2013) o uśrednionym koszcie zależnym od stanu niepełnosprawności chorego według skali HAQ. Koszty zależne od stanu zdrowia (obejmujące hipotetyczne LMPChs) zaczerpnięto z publikacji Kaczor 2007, w której przedstawiono zależność wielkości zużycia zasobów od wskaźnika HAQ. Biorąc, zatem pod uwagę perspektywę niniejszej analizy (budżet Narodowego Funduszu Zdrowia) koszty te mogą być obciążone pewnym błędem. Ciężko jest jednak przewidzieć, jaką

sekwencję kolejnych leków wybierze lekarz prowadzący, tym bardziej utrudnione jest skalkulowanie kosztów rzeczywistych związanych z dalszym leczeniem pacjentów z RZS.

#### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	NIE	Cel analizy nie zawiera komparatora.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Brak uwag
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Brak uwag
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE/?	Populacja w analizach wnioskodawcy nie jest dokładnie taka sama jak populacja określona w projekcie programu lekowego (patrz rozdział 5.2.), natomiast ze względu na niewielką różnicę oraz brak możliwości przeprowadzenia dokładniejszych obliczeń odstąpiono od wykonania obliczeń własnych Agencji.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Tocilizumab w postaci dożylniej jest jedynym właściwym komparatorem dla ocenianego problemu decyzyjnego.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Brak uwag
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Brak uwag
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Brak uwag
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	Patrz rozdział 4.4.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Analizę podstawową przeprowadzono w horyzoncie dożywnym. Wątpliwości budzi analizowanie tak długiego horyzontu czasowego, zwłaszcza że wnioskodawca założył brak różnic w efektach zdrowotnych. Różnica w kosztach została by pokazana również w krótszym horyzoncie czasowym. Dodatkowo autorzy analizy przeprowadzili analizę w horyzoncie odpowiadającym założeniom projektu programu lekowego tj. w horyzoncie 18 miesięcy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Brak uwag
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Brak uwag
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	Nie dotyczy	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	TAK	Brak uwag

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

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

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTM przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Nie zidentyfikowano błędów w trakcie sprawdzania modelu wnioskodawcy, w tym błędów w obliczeniach i ekstrakcji danych.

##### Odniesienie do art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji.

Autorzy analizy wnioskodawcy w następujący sposób odnieśli się do ww. zapisu Ustawy o refundacji:

„Biorąc pod uwagę fakt, iż oceniana interwencja jest tą samą substancją czynną, różnica polega jedynie na formie podania leku, nie ma konieczności projektowania badania superiority. A zatem, w takim przypadku należy przyjąć, że art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji nie powinien mieć zastosowania. Jediną opcjonalną technologią dla wnioskowanej jest tocilizumab i.v., który stanowi istniejącą praktykę, czyli „taki sposób postępowania terapeutycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej zostanie zastąpiony przez wnioskowaną technologię”.

Ponadto należy zwrócić uwagę na fakt, iż pomimo, że badanie SUMMACTA jest zaprojektowany jako badanie non-inferiority (oceniona jest ta sama substancja o różnych drogach podania) w analizie wykazano wyższość TOC s.c. nad TOC i.v. dla punktów końcowych: zakażenia górnych dróg oddechowych. Większą częstość występowania zakażeń ogółem oraz zakażeń górnych dróg oddechowych zaobserwowano w grupie TOC i.v. niż TOC s.c. Obliczone ryzyko względne dla zakażeń górnych dróg oddechowych było istotne statystycznie na korzyść TOC s.c. NNT ma wartość 25 (95% CI: 15; 100). A zatem lecząc 25 pacjentów TOC s.c., zamiast TOC i.v. przez okres 24-tygodni uda się uniknąć wystąpienia 1 dodatkowego przypadku zakażeń górnych dróg oddechowych.

Leki biologiczne są na ogół dobrze tolerowane jednak obarczone możliwością wywoływania reakcji niepożądanych – mogą zwiększać liczbę zakażeń. Zakażenia dotyczą najczęściej górnych dróg oddechowych, zatok i dróg moczowych.

Wagę omawianego punktu końcowego dostrzegają również eksperci. W związku, z czym, co 2 lata ukazują się ustalenia zespołu specjalistów Europejskiej Ligi do Walki z Chorobami Reumatycznymi (EULAR), dotyczące wskazań do stosowania leków biologicznych, ich dawkowania i wywoływanych przez nie objawów niepożądanych. Ponadto z ramienia ww. organizacji publikowane są raporty w postaci przeglądów systematycznych, które koncentrują się wyłącznie na bezpieczeństwie, w tym w szczególności zakażeniach związanych z lekami biologicznymi. W najnowszej publikacji Ramiro 2014 oceniano przede wszystkim częstość występowania zakażeń oraz nowotworów.

Podsumowując działania niepożądane w postaci zakażeń stanowią istotny klinicznie punkt końcowy. W sposób jednoznaczny można, zatem stwierdzić, iż istnieje badanie kliniczne randomizowane dowodzące wyższości tocilizumabu podawanego podskórnym nad innymi technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu klinicznym tj. tocilizumabem podawanym dożylnie.”

##### Komentarz AOTM

Autorzy analizy wnioskodawcy wybór techniki analitycznej argumentowali w następujący sposób: „z uwagi na brak różnic w wynikach zdrowotnych dotyczących skuteczności dla istotnych klinicznie punktów końcowych porównywanych terapii [...] zastosowaną techniką analityczną w analizie ekonomicznej była analiza minimalizacji kosztów”.

Należy zauważyć niekonsekwencję w podejściu analitycznym autorów analizy ekonomicznej wnioskodawcy: albo wykazano wyższość technologii wnioskowanej nad komparatorem, co w konsekwencji może prowadzić do wyboru CUA jako techniki analitycznej, bądź należy przyjąć, że nie wykazano wyższości co w konsekwencji prowadzi to stwierdzenia, iż zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji.

Agencja stoi na stanowisku, że zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji. Biorąc pod uwagę, iż tocilizumab w postaci dożylny jest jedynym właściwym komparatorem dla ocenianego problemu decyzyjnego cenę progową oszacowano zgodnie z § 5 ust. 4. Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań tzn. wyznaczono cenę zbytu netto tocilizumabu, przy której różnica kosztów pomiędzy tocilizumabem s.c. a tocilizumabem i.v. jest równa zero.

Pomimo, iż dla kilku punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa wykazano różnice istotne statystycznie, wybór minimalizacji kosztów jako techniki analitycznej Agencja uznaje za prawidłowy.

#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

##### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 34. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy [wg Tab. 16, Tab. 18 w AE wnioskodawcy].

Parametr	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	TOC s.c.	TOC i.v.	TOC s.c.	TOC i.v.
<b>Perspektywa NFZ [PLN]</b>				
Koszty całkowite [PLN]		345 077,88		345 077,88
<b>Koszt inkrementalny [PLN]</b>				
Efekt [QALY]	9,94	9,94	9,94	9,94
Efekt inkrementalny [QALY]	0		0	
Współczynnik koszty/użyteczność CUR [PLN/QALY]				
<b>Perspektywa wspólna [PLN]</b>				
Koszty całkowite [PLN]		345 240,59		345 240,59
<b>Koszt inkrementalny [PLN]</b>				
Efekt [QALY]	9,94	9,94	9,94	9,94
Efekt inkrementalny [QALY]	0		0	
Współczynnik koszty/użyteczność CUR [PLN/QALY]				

Całkowity koszt leczenia w dożywotnim horyzoncie czasowym TOC s.c. z perspektywy NFZ w wariantcie bez uwzględnienia RSS wynosi [redacted] w przeliczeniu na jednego pacjenta i jest o [redacted] niższy od kosztów leczenia TOC i.v.. Natomiast w wariantcie z uwzględnieniem RSS koszt leczenia TOC s.c. wynosi [redacted] i jest niższy o [redacted] od kosztów leczenia TOC i.v.

Całkowity koszt leczenia w dożywotnim horyzoncie czasowym TOC s.c. z perspektywy wspólnej w wariantcie bez uwzględnienia RSS wynosi [redacted] w przeliczeniu na jednego pacjenta i jest o [redacted] niższy od kosztów leczenia TOC i.v.. Natomiast w wariantcie z uwzględnieniem RSS koszt leczenia TOC s.c. wynosi [redacted] i jest niższy o [redacted] od kosztów leczenia TOC i.v.

Dodatkowo autorzy analizy wnioskodawcy przedstawili wyniki dla horyzontu odpowiadającego założeniom projektu programu lekowego tj. w horyzoncie 18 miesięcy.

Tabela 35. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy w horyzoncie 18 miesięcznym [wg informacji przedstawionych w uzupełnieniach analiz].

Parametr	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	TOC s.c.	TOC i.v.	TOC s.c.	TOC i.v.
<b>Perspektywa NFZ [PLN]</b>				
Koszty całkowite [PLN]		208 766,57		208 766,57
<b>Koszt inkrementalny [PLN]</b>				
Efekt [QALY]	9,43	9,43	9,43	9,43
Efekt inkrementalny [QALY]	0		0	
Współczynnik koszty/użyteczność CUR [PLN/QALY]				
<b>Perspektywa wspólna [PLN]</b>				
Koszty całkowite [PLN]		208 829,11		208 829,11
<b>Koszt inkrementalny [PLN]</b>				
Efekt [QALY]	9,43	9,43	9,43	9,43
Efekt inkrementalny [QALY]	0		0	
Współczynnik koszty/użyteczność CUR [PLN/QALY]				

W przypadku założenia, że pacjent jest leczony w programie lekowym przez 18 miesięcy wyniki analizy ekonomicznej są zbliżone z wynikami przedstawionymi w analizie podstawowej tzn. tocilizumab podawany podskórnie jest tańszy i tak samo skuteczny jak tocilizumab podawany dożylnie.

##### 4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Cena zbytu netto wnioskowanego opakowania TOC s.c., przy której różnica kosztów TOC s.c. w porównaniu do kosztów TOC i.v. jest równa zero wynosi [redacted] PLN z perspektywy NFZ oraz [redacted] PLN z perspektywy wspólnej.

## 4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W ramach jednokierunkowej oraz wielokierunkowej analizy wrażliwości oceniono wpływ zmiany kluczowych parametrów na wyniki analizy. Oceniano wyniki analizy minimalizacji kosztów w związku ze zmianami głównie parametrów kosztowych oraz użyteczności.

W poniższej tabeli przedstawiono w formie tabelarycznej zestawienie parametrów wraz z określeniem zakresu zmienności wartości oraz wraz z uzasadnieniem zakresu zmienności tych parametrów.

Tabela 36. Zestawienie parametrów do jednokierunkowej analizy wrażliwości [wg Tab. 19 w AE wnioskodawcy].

Parametr	Wartość/założenie		Źródło /uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
Masa ciała	70 kg (SD=12,63 kg) Rozkład normalny	73,82 kg (SD=18,99 kg) Rozkład normalny	Opracowanie „Ewidencja pacjentów w terapii biologicznej reumatoidalnego zapalenia stawów” w Polsce./Waga pacjentów stosujących TOC i.v. z badanie SUMMACTA.
Odsetek pacjentów stosujących metotreksat	79,7% w grupie TOC s.c. 81,5% w grupie TOC i.v.	80,60% w grupie TOC s.c. oraz w grupie TOC i.v.	W oparciu o badanie SUMMACTA./Średnia ważona liczebnością populacji w oparciu o badanie SUMMACTA.
Podanie tocilizumabu s.c.	Jednorazowe przeszkolenie chorego odnośnie do samodzielnego podawania leku podskórnie w ramach świadczenie „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000004)”, w ramach tego świadczenia wydawany jest również lek raz na 3 miesiące	Każdorazowe podanie tocilizumabu s.c. w ramach świadczenie „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000004)”	Według instrukcji dotyczącej przygotowania i wstrzykiwania tocilizumabu lekarz udziela pacjentowi informacji dotyczącej techniki samodzielnego wykonania wstrzykiwania oraz opinia eksperta medycznego./Założenie wnioskodawcy w celu zbadania wpływu parametru na wyniki.
Limit czasu leczenia w PL	Czas trwania terapii biologicznej tocilizumabem w oparciu o <i>Genovese 2013</i> [14].	Maksymalny czas trwania leczenia tocilizumabem w ramach programu lekowego: 3 i 5 lat.	Wg programu lekowego „Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu (kryteria zakończenia udziału w programie terapii biologicznej lub zakończenia udziału w danej linii leczenia terapii biologicznej) określają czas leczenia w programie”./Założenia wnioskodawcy w celu zbadania wpływu parametru na wyniki.
Koszty leczenia w zależności od stanu zdrowia	(4263,56-1653,90*HAQ <sup>3</sup> +6398,72*HAQ <sup>2</sup> -4577,30*HAQ)*(1+0,2055)	±30%	W oparciu o <i>Kaczor 2007</i> oraz współczynnik inflacji określony dla lat 2008-2013./Deterministyczna analiza wrażliwości: szeroki zakres zmienności w celu zbadania wpływu parametru na wyn ki.
Wartość początkowa wskaźnika HAQ	Rozkład normalny ze średnią 1,65 i odchyleniem standardowym 0,64.	±SD (1,01; 2,29)	W oparciu o badanie SUMMACTA/Kalkulacja wartości w oparciu o odchylenie standardowe.
Długookresowa zmiana wartości HAQ	Średnia zmiana HAQ w każdym cyklu -0,0088.	Brak zwiększenia wartości wskaźnika niepełnosprawności HAQ.	Założono, że w czasie stosowania TOC s.c. zmiana HAQ będzie taka jak dla TOC i.v. stosowanego w pierwszej linii w skojarzeniu z MTX lub w monoterapii./Zgodnie z wytycznymi NICE niewiele jest wiarygodnych danych, które określałyby długoterminową progresję choroby podczas leczenia biologicznego.
Minimalna użyteczność	0,82-0,11x HAQ-0,07 x HAQ <sup>2</sup>	0,76-0,28*HAQ+0,05*F, (F-zmienna 0-1 przyjmująca wartość 1 dla kobiet)	W oparciu o praktykę stosowaną w wielu analizach ekonomicznych dotyczących leczenia RZS (m.in. <i>Stevenson 2013, Diamantopoulos 2012, Malotki 2011</i> )./Najmniejsze wartości HRQoL opisane równaniem w oparciu o analizę <i>Bansback 2004</i>
Maksymalna użyteczność	0,82-0,11x HAQ-0,07 x HAQ <sup>2</sup>	0,86-0,20*HAQ	W oparciu o praktykę stosowaną w wielu analizach ekonomicznych dotyczących leczenia RZS (m.in. <i>Stevenson 2013, Diamantopoulos 2012, Malotki 2011</i> )./Najwyższe wartości HRQoL opisane równaniem w oparciu o analizę <i>Brennan 2004</i>
Użyteczność najsilniej związana z HAQ	0,82-0,11x HAQ-0,07 x HAQ <sup>2</sup>	0,862-0,327*HAQ	W oparciu o praktykę stosowaną w wielu analizach ekonomicznych dotyczących leczenia RZS (m.in. <i>Stevenson 2013, Diamantopoulos 2012, Malotki 2011</i> )./Najsilniejszy wpływ HAQ na HRQoL w oparciu o analizę <i>Chen 2006</i> .
Roczne stopy dyskontowe	5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych	■koszty 0%, wyniki 0% ■koszty 5%, wyniki 0% ■koszty 5%, wyniki 5%	Rozporządzenie w sprawie wymagań minimalnych i Wytyczne AOTM./Wytyczne AOTM.

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) o przebiegu agresywnym.

Parametr	Wartość/założenie		Źródło /uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
Horyzont analizy	Dożywni. Analiza dodatkowa dla horyzontu badań klinicznych.	■5 lat ■10 lat	Założenia własne zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych i Wytocznymi AOTM./Założenia wnioskodawcy w celu zbadania wpływu parametru na wyniki.

Tabela 37. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości [wg Tab. 20, Tab. 21, Tab. 23, Tab. 24 w AE wnioskodawcy].

Parametr	Koszty [PLN]		Różnica kosztów [PLN]	Zmiana % względem stanu podstawowego	Cena progowa*
	TOC s.c.	TOC i.v.			
<b>Perspektywa NFZ</b>					
<b>Wariant bez RSS</b>					
Stan podstawowy		345 077,88		-	
Masa ciała z badanie SUMMACTA		357 565,26		61,76%	
Jednakowy odsetek pacjentów stosujących MTX		345 076,32		-0,02%	
Każdorazowe podanie tocilizumabu s.c. w ramach świadczenia 5.08.07.0000004		345 077,88		-88,80%	
Limit czasu leczenia w PL – 3 lata		256 355,78		-40,14%	
Limit czasu leczenia w PL – 5 lat		295 344,41		-24,13%	
Minimalne koszty leczenia zależne od stanu zdrowia		333 361,99		0,00%	
Maksymalne koszty leczenia zależne od stanu zdrowia		356 793,78		0,00%	
Minimalna wartość początkowa wskaźnika HAQ		345 948,16		-0,41%	
Maksymalna wartość początkowa wskaźnika HAQ		344 942,11		-0,66%	
Brak długookresowej zmiany wartości HAQ dla TOC		344 160,13		-0,12%	
Minimalna użyteczność		345 077,88		0,00%	
Maksymalna użyteczność		345 077,88		0,00%	
Użyteczność najsilniej związana z HAQ		345 077,88		0,00%	
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i 0% dla efektów		489 440,59		19,82%	
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów		345 077,88		0,00%	
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 5% dla efektów		345 077,88		0,00%	
Horyzont czasowy 5 lat		208 533,54		-24,74%	
Horyzont czasowy 10 lat		281 548,39		-3,47%	
<b>Wariant z RSS</b>					
Stan podstawowy		345 077,88		-	
Masa ciała z badanie SUMMACTA		357 565,26		21,62%	
Jednakowy odsetek pacjentów stosujących MTX		345 076,32		-0,01%	
Każdorazowe podanie tocilizumabu s.c. w ramach świadczenia 5.08.07.0000004		345 077,88		-31,09%	
Limit czasu leczenia w PL – 3 lata		256 355,78		-40,04%	
Limit czasu leczenia w PL – 5 lat		295 344,41		-22,88%	
Minimalne koszty leczenia zależne od stanu zdrowia		333 361,99		0,00%	
Maksymalne koszty leczenia zależne od stanu zdrowia		356 793,78		0,00%	
Minimalna wartość początkowa wskaźnika HAQ		345 948,16		0,06%	
Maksymalna wartość początkowa wskaźnika HAQ		344 942,11		-0,54%	
Brak długookresowej zmiany wartości HAQ dla TOC		344 160,13		-0,11%	
Minimalna użyteczność		345 077,88		0,00%	
Maksymalna użyteczność		345 077,88		0,00%	
Użyteczność najsilniej związana z HAQ		345 077,88		0,00%	
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i 0% dla efektów		489 440,59		19,95%	
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów		345 077,88		0,00%	
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 5% dla efektów		345 077,88		0,00%	
Horyzont czasowy 5 lat		208 533,54		-24,26%	
Horyzont czasowy 10 lat		281 548,39		-4,44%	
<b>Perspektywa wspólna</b>					
<b>Wariant bez RSS</b>					
Stan podstawowy		345 240,59		-	
Masa ciała z badanie SUMMACTA		357 727,97		61,77%	
Jednakowy odsetek pacjentów stosujących MTX		345 237,24		-0,02%	
Każdorazowe podanie tocilizumabu s.c. w ramach świadczenia 5.08.07.0000004		345 240,59		-88,78%	
Limit czasu leczenia w PL – 3 lata		256 453,42		-40,13%	
Limit czasu leczenia w PL – 5 lat		295 470,98		-24,11%	
Minimalne koszty leczenia zależne od stanu zdrowia		333 524,70		0,02%	
Maksymalne koszty leczenia zależne od stanu zdrowia		356 956,49		0,02%	



## Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) o przebiegu agresywnym.

Minimalna wartość początkowa wskaźnika HAQ		346 111,38		-0,39%	
Maksymalna wartość początkowa wskaźnika HAQ		345 104,03		-0,64%	
Brak długookresowej zmiany wartości HAQ dla TOC		344 322,66		-0,10%	
Minimalna użyteczność		345 240,59		0,02%	
Maksymalna użyteczność		345 240,59		0,02%	
Użyteczność najsilniej związana z HAQ		345 240,59		0,02%	
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i 0% dla efektów		489 635,87		19,84%	
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów		345 240,59		0,02%	
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 5% dla efektów		345 240,59		0,02%	
Horyzont czasowy 5 lat		208 657,19		-24,73%	
Horyzont czasowy 10 lat		281 703,02		-3,45%	
<b>Wariant z RSS</b>					
Stan podstawowy		345 240,59		-	
Masa ciała z badanie SUMMACTA		357 727,97		21,63%	
Jednakowy odsetek pacjentów stosujących MTX		345 237,24		-0,01%	
Każdorazowe podanie tocilizumabu s.c. w ramach świadczenia 5.08.07.0000004		345 240,59		-31,09%	
Limit czasu leczenia w PL – 3 lata		256 453,42		-40,04%	
Limit czasu leczenia w PL – 5 lat		295 470,98		-22,88%	
Minimalne koszty leczenia zależne od stanu zdrowia		333 524,70		0,01%	
Maksymalne koszty leczenia zależne od stanu zdrowia		356 956,49		0,01%	
Minimalna wartość początkowa wskaźnika HAQ		346 111,38		0,07%	
Maksymalna wartość początkowa wskaźnika HAQ		345 104,03		-0,54%	
Brak długookresowej zmiany wartości HAQ dla TOC		344 322,66		-0,11%	
Minimalna użyteczność		345 240,59		0,01%	
Maksymalna użyteczność		345 240,59		0,01%	
Użyteczność najsilniej związana z HAQ		345 240,59		0,01%	
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i 0% dla efektów		489 635,87		19,96%	
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów		345 240,59		0,01%	
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 5% dla efektów		345 240,59		0,01%	
Horyzont czasowy 5 lat		208 657,19		-24,26%	
Horyzont czasowy 10 lat		281 703,02		-4,44%	

\* Cena zbytu netto TOC s.c. /opakowanie, przy której różnica kosztów TOC s.c. vs kosztów TOC i.v. jest równa zero.

Przyjęcie alternatywnych wartości dla parametrów włączonych do modelu nie powoduje zmiany wnioskowania tzn. za każdym razem podanie tocilizumabu podskórnego wiąże się z mniejszymi kosztami niż podanie tocilizumabu dożylnego. Największy wpływ na wysokość różnicy w stosowaniu porównywanych technologii mają następujące parametry: każdorazowe podanie tocilizumabu s.c. w ramach świadczenia 5.08.07.0000004, przyjęcie masy ciała z badanie SUMMACTA, a także przyjęcie alternatywnej długości czasu leczenia w programie lekowym.

Analiza scenariuszy skrajnych miała charakter wielowymiarowej analizy wrażliwości. Rozważono wpływ jednoczesnej zmiany krytycznych wartości parametrów modelu, przy których następuje zmniejszenie („scenariusz optymistyczny”) oraz zwiększenie („scenariusz pesymistyczny”) wartości współczynnika koszty-użyteczność (CUR).

Rozważanymi parametrami w analizie scenariuszy skrajnych były:

W scenariuszu optymistycznym:

- Limit czasu leczenia w programie lekowym – 3 lata;
- Minimalna wartość początkowa wskaźnika HAQ (1,01);
- Maksymalna użyteczność (0,86-0,20\*HAQ);
- Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów.

W scenariuszu pesymistycznym:

- Maksymalna wartość początkowa wskaźnika HAQ (2,29);
- Brak długookresowej zmiany wartości HAQ dla TOC;
- Minimalna użyteczność (0,76-0,28\*HAQ+0,05\*F);
- Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 5% dla efektów.

Tabela 38. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości [wg Tab. 26 w AE wnioskodawcy].

Parametr	Koszty [PLN]		Różnica kosztów [PLN]	Cena progowa*	Koszty [PLN]		Różnica kosztów [PLN]	Cena progowa*
	TOC s.c.	TOC i.v.			TOC s.c.	TOC i.v.		
Wariant bez RSS				Wariant z RSS				

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) o przebiegu agresywnym.

Parametr	Koszty [PLN]		Różnica kosztów [PLN]	Cena progowa*	Koszty [PLN]		Różnica kosztów [PLN]	Cena progowa*
	TOC s.c.	TOC i.v.			TOC s.c.	TOC i.v.		
	Wariant bez RSS				Wariant z RSS			
Perspektywa NFZ								
Scenariusz podstawowy		345 077,88				345 077,88		
Scenariusz optymistyczny	244 158,49	256 288,82	-12 130,33	4 695,6747	221 598,72	256 288,82	-34 690,10	4 695,6747
Scenariusz pesymistyczny	324 467,18	344 563,07	-20 095,89	4 696,0522	287 130,48	344 563,07	-57 432,59	4 696,0522
Perspektywa wspólna								
Scenariusz podstawowy		345 240,59				345 240,59		
Scenariusz optymistyczny	244 254,14	256 386,63	-12 132,49	4 695,7420	221 694,37	256 386,63	-34 692,26	4 695,7420
Scenariusz pesymistyczny	324 625,48	344 724,95	-20 099,47	4 696,1195	287 288,79	344 724,95	-57 436,16	4 696,1195

\* Cena zbytu netto TOC s.c. /opakowanie, przy której różnica kosztów TOC s.c. vs kosztów TOC i.v. jest równa zero.

Analiza wartości skrajnych bez uwzględnienia RSS jak i z uwzględnieniem RSS wykazała, że terapia TOC s.c. przy założeniach scenariusza optymistycznego i scenariusza pesymistycznego pozostaje tańsza i równie skuteczna w porównaniu z terapią TOC i.v. z perspektywy NFZ oraz wspólnej.

#### 4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Ponieważ autorzy AE wnioskodawcy nie uwzględnili możliwości występowania RSS dla komparatora (tocilizumab i. v.) analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne uwzględniając cenę komparatora uzyskaną na podstawie komunikatu NFZ dotyczącego wartości kwoty refundacji oraz ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków za okres styczeń-lipiec 2014 r. (<http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6350>). Z powyższego komunikatu wynika, że cena komparatora dla NFZ jest o około 26% niższa od ceny uwzględnionej przez autorów AE wnioskodawcy (cena z obwieszczenia MZ, aktualna na dzień przekazywania AWA). Poniżej przedstawiono wyniki analizy uwzględniające koszty komparatora oszacowane na podstawie wyżej wspomnianego komunikatu NFZ.

Tabela 39. Wyniki analizy ekonomicznej przy uwzględnieniu możliwości występowania RSS dla komparatora.

Parametr	Wariant bez RSS*		Wariant z RSS*	
	TOC s.c.	TOC i.v.	TOC s.c.	TOC i.v.
Perspektywa NFZ [PLN]				
Koszty całkowite [PLN]		285 103,15		285 103,15
Koszt inkrementalny [PLN]				
Efekt [QALY]	9,94	9,94	9,94	9,94
Efekt inkrementalny [QALY]		0		0
Współczynnik koszty/użyteczność CUR [PLN/QALY]		28 682,41		28 682,41
Perspektywa wspólna [PLN]				
Koszty całkowite [PLN]		285 265,86		285 265,86
Koszt inkrementalny [PLN]				
Efekt [QALY]	9,94	9,94	9,94	9,94
Efekt inkrementalny [QALY]		0		0
Współczynnik koszty/użyteczność CUR [PLN/QALY]		28 698,78		28 698,78

\* Dotyczy RSS dla wnioskowanej interwencji czyli TOC s.c.

Całkowity koszt leczenia TOC s.c. z perspektywy NFZ w wariantcie bez uwzględnienia RSS dla interwencji ale z uwzględnieniem RSS dla komparatora wynosi [ ] w przeliczeniu na jednego pacjenta i jest o [ ] wyższy niż koszt leczenia TOC i.v., natomiast w wariantcie z uwzględnieniem RSS dla interwencji i z uwzględnieniem RSS dla komparatora koszt leczenia TOC s.c wynosi [ ] i jest wyższy o [ ] od kosztów leczenia TOC i.v.

Całkowity koszt leczenia TOC s.c. z perspektywy wspólnej w wariantcie bez uwzględnienia RSS dla interwencji ale z uwzględnieniem RSS dla komparatora wynosi [redacted] w przeliczeniu na jednego pacjenta i jest o [redacted] wyższy niż koszt leczenia TOC i.v., natomiast w wariantcie z uwzględnieniem RSS dla interwencji i z uwzględnieniem RSS dla komparatora koszt leczenia TOC s.c. wynosi [redacted] PLN i jest wyższy o [redacted] od kosztów leczenia TOC i.v.

Na podstawie obliczeń własnych, analitycy AOTM oszacowali, że cena zbytu netto wnioskowanego opakowania TOC s.c., przy której różnica kosztów TOC s.c. w porównaniu do kosztów TOC i.v. jest równa zero wynosi [redacted] z perspektywy NFZ oraz [redacted] z perspektywy wspólnej.

#### 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem opracowania jest ocena opłacalności leczenia tocilizumabem (RoActemra) podawanym podskórnie stosowanym w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) lub w monoterapii w porównaniu do tocilizumabu podawanego dożylnie w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o przebiegu agresywnym, w ramach programu lekowego.

Z uwagi na zadeklarowany przez wnioskodawcę brak różnic w wynikach zdrowotnych dotyczących skuteczności dla istotnych klinicznie punktów końcowych porównywanych terapii zastosowaną techniką analityczną w analizie ekonomicznej była analiza minimalizacji kosztów. Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z perspektywy płatnika oraz z perspektywy wspólnej w dożywnym horyzoncie czasowym.

Całkowity koszt leczenia w dożywnym horyzoncie czasowym TOC s.c. z perspektywy NFZ w wariantcie bez uwzględnienia RSS wynosi [redacted] w przeliczeniu na jednego pacjenta i jest o [redacted] niższy od kosztów leczenia TOC i.v.. Natomiast w wariantcie z uwzględnieniem RSS koszt leczenia TOC s.c. wynosi [redacted] i jest niższy o [redacted] od kosztów leczenia TOC i.v.

Całkowity koszt leczenia w dożywnym horyzoncie czasowym TOC s.c. z perspektywy wspólnej w wariantcie bez uwzględnienia RSS wynosi [redacted] w przeliczeniu na jednego pacjenta i jest o [redacted] niższy od kosztów leczenia TOC i.v.. Natomiast w wariantcie z uwzględnieniem RSS koszt leczenia TOC s.c. wynosi [redacted] i jest niższy o [redacted] od kosztów leczenia TOC i.v.

Cena zbytu netto wnioskowanego opakowania TOC s.c., przy której różnica kosztów TOC s.c. w porównaniu do kosztów TOC i.v. jest równa zero wynosi [redacted] z perspektywy NFZ oraz [redacted] z perspektywy wspólnej.

Przyjęcie alternatywnych wartości dla parametrów włączonych do modelu nie powoduje zmiany wnioskowania tzn. za każdym razem podanie tocilizumabu podskórnego wiąże się z mniejszymi kosztami niż podanie tocilizumabu dożylnego.

### 5. Ocena analizy wpływu na budżet

#### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie konsekwencji finansowych i organizacyjnych dla systemu ochrony zdrowia w Polsce wprowadzenia refundacji w ramach programu lekowego tocilizumabu podawanego podskórnie stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) lub w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o przebiegu agresywnym.

##### Populacja i wielkość sprzedaży

Populacja docelowa, której dotyczy wniosek refundacyjny obejmuje pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym, którzy spełniają kryteria włączenia do programu lekowego.

Autorzy analizy wnioskodawcy w następujący sposób opisują populację docelową:

„Zgodnie z opisem programu lekowego tocilizumab, w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) lub w monoterapii, jest stosowany w pierwszej albo kolejnych liniach leczenia dorosłych pacjentów, z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o przebiegu agresywnym, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs) lub niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia w ramach innych programów lekowych dedykowanych leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym **inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (TNF)**, pod warunkiem, że tocilizumab nie został zastosowany we wcześniejszej linii leczenia.”

Uwagi dotyczące populacji docelowej zamieszczono w rozdziale 5.2. niniejszej AWA.

## Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ).

### Horyzont czasowy

Analiza została wykonana w 2-letnim horyzoncie czasowym (dla lat 2015-2016), przyjmując za datę wejścia w życie decyzji refundacyjnej dzień 1 stycznia 2015 roku.

### Kluczowe założenia

Scenariusz „istniejący”, zakłada brak refundacji leku RoActemra w postaci podskórnej w ramach programu lekowego, natomiast scenariusz „nowy” zakłada, iż program lekowy „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)” zostaje poszerzony o tocilizumab podawany podskórnie.

Wnioskodawca wnosi o objęcie refundacją w wykazie leków refundowanych dostępnych w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)”, z bezpłatnym poziomem odpłatności w ramach odrębnej grupy limitowej.

W analizie przyjęto współczynnik *compliance* na poziomie 100%, co oznacza pełne stosowanie się pacjentów do wskazań terapii.

#### Udziały w rynku w porównywanych scenariuszach.

W celu oszacowania udziałów w rynku leków znajdujących się w programie lekowym „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)”, wykorzystano dane z raportu PTR oraz dane NFZ za rok 2013 przedstawione w analizie weryfikacyjnej nr AOTM DS-4351-01/2014, ponieważ tylko te dane pokazują liczby pacjentów leczonych biologicznie we wskazaniu RZS w podziale na poszczególne leki.

W scenariuszu „nowym” udziały przyjęte w scenariuszu „istniejącym” zmodyfikowano o prognozowane udziały tocilizumabu s.c. po wprowadzeniu tego leku do programu lekowego.

W analizie założono, że tocilizumab s.c. będzie odbierał udziały tocilizumabowi i.v. (tj. liczba pacjentów stosujących tocilizumab i.v. zmniejsza się o prognozowaną liczbę pacjentów stosujących tocilizumab s.c.). Prognozowane udziały tocilizumabu s.c. oraz i.v. oszacowano na podstawie wyników badania ankietowego RAISE, w którym oceniano preferencje dotyczące stosowania leków biologicznych w opinii lekarzy i chorych. Badanie ankietowe metodą wywiadu bezpośredniego standaryzowanego przeprowadzono przez przeszkolonych ankierów (badanie było częścią międzynarodowego projektu RAISE) wśród 30 lekarzy reumatologów prowadzących leczenie biologiczne i 120 chorych przyjmujących leki biologiczne podskórnie bądź dożylnie. Zdaniem lekarzy podskórna droga podania leku jest preferowana przez 83% chorych, którzy rzadko decydują się na leczenie drogą dożylną (tylko 3%). Drogę podskórną podania leku preferowało natomiast 38% chorych, a dożylną 39%.

Wykorzystując powyższe dane oszacowano prognozowany udział obydwu postaci leku tocilizumab dla scenariusza „nowego”. Odbieranie udziałów następuje proporcjonalnie do udziału tocilizumabu i.v. ze scenariusza „istniejącego”.

Tabela 40. Udziały w rynku w porównywanych scenariuszach [wg Tab. 12, Tab. 14 w BIA wnioskodawcy].

Substancja czynna	Stan aktualny, rok 2014	Scenariusz "istniejący"		Scenariusz "nowy"	
		Rok 2015	Rok 2016	Rok 2015	Rok 2016
Tocilizumab s.c.	0%	0%	0%	50%	50%
Tocilizumab i.v.	68%	68%	68%	18%	18%
Certolizumab s.c.	32%	32%	32%	32%	32%

#### Założenia scenariuszy skrajnych.

Jednym z głównych parametrów wpływających na wielkość wydatków NFZ jest populacja pacjentów, którzy będą kwalifikowani do programu B.45. W scenariuszu minimalnym wykorzystano oszacowania populacji wg danych PTR. Natomiast do oszacowania populacji do scenariusza maksymalnego wykorzystano dane NFZ przedstawione w analizie weryfikacyjnej nr AOTM DS-4351-01/2014.

Tabela 41. Założenia wielkości populacji wykorzystane w analizę scenariuszy skrajnych [wg Tab. 10 w BIA wnioskodawcy].

Rok programu	Wariant podstawowy	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
2014	735	618	1 173
2015	885	744	1 413
2016	1 065	896	1 701

## Koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, które są związane z realizacją programu lekowego dla RZS („Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)”) tj.:

- koszty leków (tocilizumab s.c., tocilizumab i.v., certolizumab);
- koszty kwalifikacji do programu lekowego;
- koszty podania leków;
- koszty diagnostyki i monitorowania.

### Ograniczenia według wnioskodawcy

Autorzy analizy wnioskodawcy nie przedstawili ograniczeń analizy.

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 42. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Patrz uwagi pod tabelą.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Analiza została przeprowadzona w horyzoncie 2 lat.
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku zostało oparte na wyn kach opublikowanego badania ankietowego, w którym oceniano preferencje dotyczące stosowania leków biologicznych w opinii lekarzy i chorych.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Należało rozważyć założenie, iż ze względu na ułatwioną dla pacjenta formę podawania leku, TOC i.v. może przejmować udziały również innych leków biologicznych, które obecnie podawane są w formie dożylną a pacjenci je stosujący będą spełniać kryteria włączenia do programu.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Brak uwag.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Brak uwag.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	?	Wg art. 15 ust. 2 produkt leczniczy RoActemra s.c. może zostać zakwalifikowany do istniejącej grupy limitowej, co RoActemra i.v., ponieważ jest to ta sama substancja czynna, w związku z czym ma zbliżone działanie terapeutyczne i mechanizm działania, przy zastosowaniu kryterium jakim jest: podobna skuteczność tych leków. Jednak produkt RoActemra s.c. miałby być refundowany w szerszej populacji pacjentów, niż i.v., w związku z czym nie są spełnione w całości zapisy art. 15 ust. 2. Dodatkowo art. 15 ust. 3 informuje, że odrębną grupę limitową dopuszcza się, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny, RoActemra s.c. ma wprowadzić inną drogę podania i postać farmaceutyczną, ale w tym przypadku ciężko mówić o efekcie zdrowotnym, w kontekście braku różnic istotnych statystycznie odnośnie skuteczności i niespójnych wyników bezpieczeństwa (częstsze reakcje w miejscu iniekcji i rzadsze zakażenie górnych dróg

		<p>oddechowych) w AK wnioskodawcy.</p> <p>Zakwalifikowanie wnioskowanego leku do istniejącej grupy limitowej najprawdopodobniej nie będzie miało znaczenia dla obliczeń w niniejszej analizie, ponieważ limit finansowania dla poszczególnych leków będzie równy ich cenie – na podstawie artykułu 15 ust. 11 ustawy o refundacji: „Podstawę limitu w danej grupie limitowej leków, o których mowa w art. 6 ust. 1 pkt 2 i 3 stanowi najwyższa spośród najniższych cen hurtowych za DDD leku, który według deklaracji złożonej we wniosku o objęcie refundacją dopełnia 110% obrotu ilościowego, liczonego według DDD, zrealizowanego w tej grupie limitowej w roku poprzedzającym rok ustalenia podstawy (...)”. Na podstawie oszacowań analityków AOTM można założyć, że w powyższej sytuacji lek droższy będzie stanowił podstawę limitu, natomiast limit finansowania dla leku tańszego zostanie obniżony do jego ceny – będzie to sytuacja analogiczna, pod względem kosztów, z sytuacją gdyby leki te znalazły się w oddzielnych grupach limitowych. Jednak należy zwrócić uwagę, że sytuacja w poszczególnych grupach limitowych w przyszłości może ulec zmianie.</p>
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Brak uwag.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotów w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Brak uwag.

W AOTM przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, poprzez:

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

Nie zidentyfikowano błędów w trakcie sprawdzania modelu wnioskodawcy, w tym błędów w obliczeniach i ekstrakcji danych.

Zaakceptowany przez Ministerstwo Zdrowia projekt programu lekowego zawiera zapis: „[...] albo pacjentów poddanych wcześniej leczeniu RZS w ramach programu lekowego, **lekiem biologicznym innym niż tocilizumab** [...]”. Autorzy analizy wnioskodawcy w uzupełnieniach przesłanych do Agencji uzasadnili, iż zmiana powyższego zapisu nie ma wpływu na wielkość populacji, gdyż inne leki biologiczne stosowane w ramach programów lekowych można stosować dopiero na tym samym etapie leczenia co tocilizumab.

W zaakceptowanym przez Ministerstwo Zdrowia projekcie programu lekowego znajdują się inne zapisy mogące mieć wpływ na wielkość populacji docelowej.

W proponowanym projekcie programu lekowego znajduje się zapis „do programu kwalifikuje się pacjentów, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma syntetycznymi, konwencjonalnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh) w dawkach wskazanych w aktualnie obowiązujących zaleceniach EULAR, przez okres co najmniej 6 miesięcy każdym (w tym terapii optymalnymi dawkami metotreksatu przez okres **co najmniej 2 miesięcy**.” W obecnie obowiązującym programie lekowym okres leczenia maksymalnymi dawkami metotreksatu wynosi **przynajmniej 3 miesiące**. Zmiana zapisu może spowodować, iż w ciągu roku liczba pacjentów włączonych do programu może ulec zwiększeniu.

Zmiana zapisów programu dotyczy również stopnia aktywności schorzenia określanego za pomocą współczynnika DAS 28 oraz DAS. W proponowanym projekcie programu lekowego kwalifikuje się pacjentów z ciężką postacią choroby którą stwierdza się gdy jest spełnione jedno z kryteriów: **wartość DAS 28 nie mniejsza niż 5,1 albo wartość DAS nie mniejsza niż 3,7** [...]. W obowiązującym programie lekowym **wartość DAS 28 ma być większa niż 5,1 albo wartość DAS jest wyższa niż 3,7**. Złagodzenie kryteriów włączenia do programu może mieć powodować zwiększenie populacji docelowej.

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek	ok. 6530
Pacjenci ze wskazaniem określonym <b>we wniosku</b>	Rok 1: 885 Rok 2: 1065
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana	0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok 1: 0 Rok 2: 0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Rok 1: 440 Rok 2: 530

Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii Prof. Witold Tlustochowicz oszacował liczbę pacjentów spełniających kryteria włączenia do zaakceptowanego przez Ministerstwo Zdrowia projektu programu lekowego na 7 tysięcy chorych.

Z informacji otrzymanych od NFZ w 2013 roku leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)” było 609 pacjentów z czego 339 tocilizumabem dożylnym. W okresie od stycznia do lipca 2014 r. leczonych było 849 pacjentów z czego 501 tocilizumabem.

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący [wg Tab. 23, Tab. 24 w BIA wnioskodawcy].

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
<b>Scenariusz bez RSS</b>		
Koszty leków	56 233 061	67 719 226
Tocilizumab s.c. (w ampułko-strzykawce)	0	0
Tocilizumab i.v.	38 398 283	46 241 517
Certolizumab s.c.	17 834 778	21 477 709
Koszty kwalifikacji do programu	287 511	346 237
Koszty podania leków	3 787 235	4 560 815
Koszty diagnostyki i monitorowania	662 424	797 731
Całkowite wydatki	60 970 230	73 424 010
<b>Scenariusz z RSS</b>		
Koszty leków	56 233 061	67 719 226
Tocilizumab s.c. (w ampułko-strzykawce)	0	0
Tocilizumab i.v.	38 398 283	46 241 517
Certolizumab s.c.	17 834 778	21 477 709
Koszty kwalifikacji do programu	287 511	346 237
Koszty podania leków	3 787 235	4 560 815
Koszty diagnostyki i monitorowania	662 424	797 731
Całkowite wydatki	60 970 230	73 424 010

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy [wg Tab. 23, Tab. 24 w BIA wnioskodawcy].

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
<b>Scenariusz bez RSS</b>		
Koszty leków		
Tocilizumab s.c. (w ampułko-strzykawce)		
Tocilizumab i.v.	10 393 978	12 517 052
Certolizumab s.c.	17 834 778	21 477 709
Koszty kwalifikacji do programu	287 511	346 237
Koszty podania leków	1 293 558	1 557 780
Koszty diagnostyki i monitorowania	662 424	797 731
Całkowite wydatki		
<b>Scenariusz z RSS</b>		
Koszty leków		
Tocilizumab s.c. (w ampułko-strzykawce)		

	Tocilizumab i.v.	10 393 978	12 517 052
	Certolizumab s.c.	17 834 778	21 477 709
Koszty kwalifikacji do programu		287 511	346 237
Koszty podania leków		1 293 558	1 557 780
Koszty diagnostyki i monitorowania		662 424	797 731
Całkowite wydatki			

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy [wg Tab. 23, Tab. 24 w BIA wnioskodawcy].

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	
WARIANT PODSTAWOWY	<b>Scenariusz bez RSS</b>			
	Koszty leków			
		Tocilizumab s.c. (w ampułko-strzykawce)		
		Tocilizumab i.v.	-28 004 305	-33 724 465
		Certolizumab s.c.	0	0
	Koszty kwalifikacji do programu		0	0
	Koszty podania leków		-2 493 677	-3 003 035
	Koszty diagnostyki i monitorowania		0	0
	Całkowite wydatki			
	<b>Scenariusz z RSS</b>			
	Koszty leków			
		Tocilizumab s.c. (w ampułko-strzykawce)		
		Tocilizumab i.v.	-28 004 305	-33 724 465
		Certolizumab s.c.	0	0
Koszty kwalifikacji do programu		0	0	
Koszty podania leków		-2 493 677	-3 003 035	
Koszty diagnostyki i monitorowania		0	0	
Całkowite wydatki				

W przypadku wprowadzenia refundacji tocilizumabu s.c. w ramach programu lekowego leczenia RZS od stycznia 2015 r. w scenariuszu bez uwzględnienia RSS roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia [redacted] w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”. W przypadku scenariusza z uwzględnieniem RSS roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia zmniejszyłyby się [redacted] w 2016 roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne [wg Tab. 25, Tab. 26, Tab. 27, Tab. 28 w BIA wnioskodawcy].

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	
WARIANT MINIMALNY	<b>Scenariusz bez RSS</b>			
	Koszty leków			
		Tocilizumab s.c. (w ampułko-strzykawce)		
		Tocilizumab i.v.	-23 551 162	-28 361 722
		Certolizumab s.c.	0	0
	Koszty kwalifikacji do programu		0	0
	Koszty podania leków		-2 097 141	-2 525 504
	Koszty diagnostyki i monitorowania		0	0
	Całkowite wydatki			
	<b>Scenariusz z RSS</b>			
	Koszty leków			
		Tocilizumab s.c. (w ampułko-strzykawce)		
		Tocilizumab i.v.	-23 551 162	-28 361 722
		Certolizumab s.c.	0	0
Koszty kwalifikacji do programu		0	0	
Koszty podania leków		-2 097 141	-2 525 504	
Koszty diagnostyki i monitorowania		0	0	
Całkowite wydatki				
WARIANT MAKSIMALNY	<b>Scenariusz bez RSS</b>			
	Koszty leków			
		Tocilizumab s.c. (w ampułko-strzykawce)		
		Tocilizumab i.v.	-44 715 071	-53 848 572
	Certolizumab s.c.	0	0	



Koszty kwalifikacji do programu	0	0
Koszty podania leków	-3 981 707	-4 795 011
Koszty diagnostyki i monitorowania	0	0
Całkowite wydatki		
<b>Scenariusz z RSS</b>		
Koszty leków		
Tocilizumab s.c. (w ampułko-strzykawce)		
Tocilizumab i.v.	-44 715 071	-53 848 572
Certolizumab s.c.	0	0
Koszty kwalifikacji do programu	0	0
Koszty podania leków	-3 981 707	-4 795 011
Koszty diagnostyki i monitorowania	0	0
Całkowite wydatki		

Refundacja tocilizumabu s.c. w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)” z perspektywy płatnika publicznego w scenariuszu bez uwzględnienia RSS nie generuje dodatkowych wydatków przy przyjęciu założeń scenariusza minimalnego jak i maksymalnego. Zarówno w scenariuszu minimalnym jak i maksymalnym wydanie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania tocilizumabu s.c. wiąże się z oszczędnościami dla NFZ w wysokości od [redacted] [redacted]. W scenariuszu z uwzględnieniem RSS refundacja tocilizumabu s.c. również nie będzie generować dodatkowych wydatków przy przyjęciu założeń scenariusza minimalnego jak i maksymalnego. Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu spowoduje obniżenie wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w wysokości od [redacted] do [redacted].

### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Wymienione w rozdziale 5.2. uwagi dotyczące wielkości populacji docelowej mogą ale nie muszą zwiększać populacji docelowej. Ze względu ich potencjalny niewielki wpływ oraz brak danych umożliwiających przeprowadzenie obliczeń alternatywnych (eksperti nie potrafili oszacować ilości pacjentów, którzy obecnie nie kwalifikują się do leczenia tocilizumabem dożylnym w ramach programu lekowego, natomiast zgodnie z załączonym projektem programu lekowego będą się kwalifikować do leczenia tocilizumabem podskórnym) odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń własnych Agencji w tym zakresie.

Ponieważ autorzy AE wnioskodawcy nie uwzględnili możliwości występowania RSS dla komparatora (tocilizumab i. v.) analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne uwzględniając cenę komparatora uzyskaną na podstawie komunikatu NFZ dotyczącego wartości kwoty refundacji oraz ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków za okres styczeń-lipiec 2014 r. (<http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6350>).

Z powyższego komunikatu wynika, że cena komparatora dla NFZ jest o około 26% niższa od ceny uwzględnionej przez autorów AE wnioskodawcy (cena z obwieszczenia MZ, aktualna na dzień przekazywania AWA). Poniżej przedstawiono wyniki analizy uwzględniające koszty komparatora oszacowane na podstawie wyżej wspomnianego komunikatu NFZ.

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy przy uwzględnieniu możliwości występowania RSS dla komparatora .

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
<b>WARIANT PODSTAWOWY</b>	<b>Scenariusz bez RSS*</b>		
	Koszty leków		
	Tocilizumab s.c. (w ampułko-strzykawce)		
	Tocilizumab i.v.	-20 713 393	-24 944 311
	Certolizumab s.c.	0	0
	Koszty kwalifikacji do programu	0	0
	Koszty podania leków	-2 493 677	-3 003 035
	Koszty diagnostyki i monitorowania	0	0
	Całkowite wydatki		
	<b>Scenariusz z RSS*</b>		
	Koszty leków		
	Tocilizumab s.c. (w ampułko-strzykawce)		
	Tocilizumab i.v.	-20 713 393	-24 944 311
	Certolizumab s.c.	0	0

Koszty kwalifikacji do programu	0	0
Koszty podania leków	-2 493 677	-3 003 035
Koszty diagnostyki i monitorowania	0	0
Całkowite wydatki		

\* Dotyczy RSS dla wnioskowanej interwencji czyli TOC s.c.

W przypadku wprowadzenia refundacji tocilizumabu s.c. w ramach programu lekowego leczenia RZS od stycznia 2015 r. w scenariuszu bez uwzględnienia RSS dla interwencji ale z uwzględnieniem RSS dla komparatora roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia zwiększyłyby się [ ] w 2015 roku oraz [ ] w 2016 roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”. W przypadku scenariusza z uwzględnieniem RSS dla interwencji i z uwzględnieniem RSS dla komparatora roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia zwiększyłyby się o [ ] w 2015 roku oraz [ ] w 2016 roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

#### 5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie konsekwencji finansowych i organizacyjnych dla systemu ochrony zdrowia w Polsce wprowadzenia refundacji w ramach programu lekowego tocilizumabu podawanego podskórnie stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) lub w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o przebiegu agresywnym.

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne w 2-letnim horyzoncie czasowym (dla lat 2015-2016), przyjmując za datę wejścia w życie decyzji refundacyjnej dzień 1 stycznia 2015 roku.

Scenariusz „istniejący”, zakłada brak refundacji leku RoActemra w postaci podskórnej w ramach programu lekowego, natomiast scenariusz „nowy” zakłada, iż program lekowy „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)” zostaje poszerzony o tocilizumab podawany podskórnie z bezpłatnym poziomem odpłatności w ramach odrębnej grupy limitowej.

W przypadku wprowadzenia refundacji tocilizumabu s.c. w ramach programu lekowego leczenia RZS od stycznia 2015 r. w scenariuszu bez uwzględnienia RSS roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia [ ] w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”. W przypadku scenariusza z uwzględnieniem RSS roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia zmniejszyłyby się [ ] w 2016 roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

#### 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Agencja nie zgłasza uwag do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

#### 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Propozycje zmian w zapisach proponowanego programu lekowego, na podstawie opinii ekspertów klinicznych:

*Prof. W. Tlustochowicz (Konsultant Krajowy w dz. reumatologii):*

„W projekcie programu, w punkcie 1.2 a jest błąd. Ciężka postać choroby jest wówczas, gdy wszystkie wymienione wskaźniki są wyższe niż. Natomiast tekst »nie mniejszy niż« jest tekstem nieprawidłowym, niezgodnym z rekomendacjami.”

Przedstawienie uwag własnych do zapisów programu lekowego (o ile Agencja zgłasza takowe):

- Punkt 2c nie precyzuje czy tocilizumab można stosować w dowolnej linii, po jakimkolwiek leku biologicznym
- Nieuwzględnienie w projekcie programu udziału pacjentów leczonych uprzednio w ramach jednorodnych Grup Pacjentów, tak jak przewidują to inne programy leczenia RZS
- Projekt wprowadza ograniczenie czasu leczenia (18 miesięcy), przy czym takiego ograniczenia nie rekomenduje się w wytycznych EULAR.

## 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Ponieważ analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) nie wykazała wzrostu kosztów refundacji, nie ma konieczności przeprowadzania analizy racjonalizacyjnej.

## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

Wyszukiwanie rekomendacji klinicznych przeprowadzono zgodnie z opisem zawartym w rozdziale 3.1.1

Tabela 49. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
EULAR, Europa, 2013	Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów syntetycznymi i biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby.	Zalecenia oparto na 3 przeglądach systematycznych	<b>Pozytywna (dla tocilizumabu, bez wskazania na formę podania)</b> U chorych, u których leczenie MTX i/lub innym ksLMPCh (z GKS lub bez GKS) okazało się nieskuteczne, należy zastosować bLMPCh (inhibitor TNF, abatacept lub tocilizumab, a w określonych sytuacjach rytuksymab) w skojarzeniu z MTX.
ACR, USA, 2012	Leczenie potwierdzonego RZS (czas trwania choroby ≥ 6 miesięcy lub spełnienie kryteriów ACR z 1987 r.)	Zalecenia oparto na wynikach badań klinicznych	<b>Pozytywna (dla tocilizumabu, bez wskazania na formę podania)</b> Zmiana na tocilizumab może nastąpić wskutek braku skuteczności lub utraty skuteczności lub wystąpienia działań niepożądanych

Obie odnalezione rekomendacje kliniczne zalecają stosowanie tocilizumabu w leczeniu RZS. Leczenie tocilizumabem (czy innym lekiem biologicznym) może stanowić kolejną linię leczenia po niepowodzeniu terapii innym lekiem biologicznym czy leku z grupy konwencjonalnych LMPCh. Tocilizumab będzie wtedy stosowany w przypadku umiarkowanej i/lub wysokiej aktywności choroby.

Nie uwzględniono rekomendacji NICE 2012, bowiem odnosi się do postaci dożylnego tocilizumabu.

### 9.2. Rekomendacje refundacyjne

W dniu 17 października 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania leku RoActemra (s.c.) w leczeniu RZS. Przeszukano następujące źródła danych:

- National Institute for Health and Care Excellence, NICE - [www.nice.org.uk/](http://www.nice.org.uk/);
- Haute Autorité de Santé, HAS - [www.has-sante.fr/](http://www.has-sante.fr/);
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH – [www.cadth.ca](http://www.cadth.ca)
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC - [www.pbs.gov.au/info/industry/listing/participants/pbac](http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/participants/pbac)
- Scottish Medicines Consortium, SMC - [www.scottishmedicines.org.uk/](http://www.scottishmedicines.org.uk/)

Odnaleziono 2 rekomendacje finansowe, które opisano w poniższej tabeli.

Tabela 50. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
SMC (Szkocja), 2014	Tocilizumab, 162mg, roztwór do wstrzykiwania w ampułkostrzykawce (RoActemra)	<b>Tocilizumab (RoActemra) zatwierdzony do ograniczonego stosowania w ramach NHS Scotland.</b> Wskazanie: W skojarzeniu z MTX w leczeniu aktywnej postaci RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie lub którzy nie tolerowali poprzedniej terapii z zastosowaniem co najmniej jednego LMPCh lub antagonisty TNF. U tych pacjentów tocilizumab może być podany w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX lub gdy kontynuacja leczenia MTX jest niemożliwa. Podawanie tocilizumabu w skojarzeniu z MTX prowadziło do redukcji odsetka progresji uszkodzeń stawów oraz poprawiało funkcjonowanie fizyczne. Tocilizumab podawany podskórnie nie był mniej skuteczny („non-inferior”) niż tocilizumab podawany dożylnie w zakresie I-rzędowego punktu końcowego jakim był odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR20.

## Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) o przebiegu agresywnym.

HAS (Francja), 2014	Tocilizumab, 162mg/0,9ml, roztwór do wstrzykiwania w ampułkostrzykawce (RoActemra)	RoActemra, wstrzyknięcie podskórne jest wskazane w skojarzeniu z w leczeniu aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów o umiarkowanym lub ciężkim przebiegu u dorosłych pacjentów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na poprzednie leczenie z zastosowaniem jednego lub więcej LMPCh lub jednego lub więcej antagonistów TNF. U tych pacjentów RoActemra może być stosowana w monoterapii, w przypadku nietolerancji na metotreksat lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie. Wykazano, że RoActemra w skojarzeniu z metotreksatem, zmniejsza szybkość progresji uszkodzeń stawów oraz poprawia zdolności funkcjonalne. Komisja wydaje pozytywną decyzję o wpisaniu na listę leków refundowanych. Proponowana stawka zwrotu: 65%
---------------------------	---	--

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne odnoszące się do stosowania produktu leczniczego RoActemra podawanego podskórnie w RZS: szkockiego SMC z 2014 r oraz francuskiego HAS z 2014 r. Obie były pozytywne i zalecały stosowanie podskórnego tocilizumabu w przypadku RZS nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów jako kolejna linia po LMPCh lub antagoniście TNF.

### 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 51. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące leku RoActemra sc w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	Uwagi
Rekomendacje kliniczne	Europa	EULAR, 2013	+			Rekomendacja odnosi się do tocilizumabu ogólnie, bez wskazywania formy podania.
	USA	ACR, 2012	+			Rekomendacja odnosi się do tocilizumabu ogólnie, bez wskazywania formy podania.
Rekomendacje refundacyjne	Szkocja	SMC, 2014	+			-
	Francja	HAS, 2014	+			-

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 52. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA [wg wniosku refundacyjnego]

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji [%]	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty dzielenia ryzyka (tak/nie)
Austria	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	produkt nie jest refundowany	nie
Belgia	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	produkt nie jest refundowany	nie
Bułgaria	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	produkt nie jest refundowany	nie
Cypr	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	produkt nie jest refundowany	nie
Czechy	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	produkt nie jest refundowany	nie
Dania	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	produkt nie jest refundowany	nie
Estonia	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	produkt nie jest refundowany	nie
Finlandia	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	produkt nie jest refundowany	nie
Francja	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	produkt nie jest refundowany	nie
Grecja	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	produkt nie jest refundowany	nie
Hiszpania	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	produkt nie jest refundowany	nie
Holandia	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	produkt nie jest refundowany	nie
Irlandia	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	produkt nie jest refundowany	nie
Islandia	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	produkt nie jest	nie

## Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) o przebiegu agresywnym.

	leku	leku	refundowany	
Liechtenstein	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	produkt nie jest refundowany	nie
<b>Litwa</b>	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	produkt nie jest refundowany	nie
Luksemburg	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	produkt nie jest refundowany	nie
<b>Łotwa</b>	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	produkt nie jest refundowany	nie
Malta	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	produkt nie jest refundowany	nie
Niemcy	TAK	100%	refundacja bez ograniczeń	nie
Norwegia	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	produkt nie jest refundowany	nie
<b>Portugalia</b>	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	produkt nie jest refundowany	nie
Rumunia	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	produkt nie jest refundowany	nie
<b>Słowacja</b>	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	produkt nie jest refundowany	nie
Słowenia	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	produkt nie jest refundowany	nie
Szwajcaria	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	produkt nie jest refundowany	nie
Szwecja	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	produkt nie jest refundowany	nie
<b>Węgry</b>	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	produkt nie jest refundowany	nie
Wielka Brytania	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	produkt nie jest refundowany	nie
Włochy	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	Roche nie prowadzi sprzedaży leku	produkt nie jest refundowany	nie

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę RoActemra jest finansowana w jednym kraju UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano), w tym żadnym z krajów o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita<sup>1</sup>. Jedynym krajem, w którym produkt leczniczy RoActemra jest refundowany są Niemcy. Lek ten refundowany jest ze 100% refundacją bez żadnych ograniczeń.

## 11. Opinie ekspertów

### Opinie ekspertów klinicznych


Tabela 53. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego RoActemra (i.v.) w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
Prof. Witold Tlustochowicz - Konsultant Krajowy w dz. reumatologii	Tocilizumab w postaci dożylniej jest stosowany w innym realizowanym aktualnie programie leczenia aktywnej postaci RZS. Obecnie przedstawiony program ma 2 bardzo ważne zalety: <ol style="list-style-type: none"> <li>Umożliwia zastosowanie leku podskórnie a co za tym idzie nie wymaga jednodniowych hospitalizacji</li> <li>Zapisy programu odzwierciedlają najnowsze rekomendacje EULAR z 2013 roku dotyczące leczenia tej choroby</li> </ol>	Tylko w przypadku, gdy cena leku przekracza cenę leku podawanego dożylnie.	Tocilizumab jest lekiem o uznanej pozycji w leczeniu RZS. U chorych po niepowodzeniu leczenia klasycznymi syntetycznymi LMPCh ( w tym optymalnymi dawkami MTX), wg najnowszych zaleceń EULAR może zostać zastosowany we wszystkich liniach leczenia. Rekomendowane jest jego łączenie z MTX (choć istnieją wątpliwości co do takiej konieczności). U chorych, u których istnieją przeciwwskazania do stosowania MTX może być stosowany w monoterapii. W tej grupie chorych wydaje się być skuteczniejszy od innych leków biologicznych.

<sup>1</sup> Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2013 r.

## Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Tabela 54. Opinie przedstawicieli organizacji pacjentów w sprawie finansowania produktu leczniczego RoActemra (i.v.) w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Przedstawiciel organizacji pacjentów	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	Podawanie substancji przy zastosowaniu ampułko-strzykawki umożliwiającej również samodzielne wstrzykiwanie leku zmniejsza uciążliwość stosowania terapii w porównaniu z podawaniem leków dożylnie.	-	Stosowanie leku w postaci ampułko-strzykawek do podania podskórnego powinno być mniej uciążliwe dla osoby leczonej, a jednocześnie tańsze w zastosowaniu bez konieczności podawania w postaci wlewu dożylnego w warunkach szpitalnych.

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego: *RoActemra (tocilizumab), roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 amp.-strz. kod EAN: 5902768001075*, we wskazaniu stosowanym w ramach programu lekowego „Leczenie tocilizumabem podskórnym reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)”, wpłynął do AOTM dnia 5 września 2014 r., pismem znak: MZ-PLR-4610-162(1)/KWA/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych. Wnioskodawca wnosi o finansowanie w ramach programu lekowego z bezpłatnym poziomem odpłatności w ramach oddzielnej grupy limitowej. Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka.

Obecnie lek RoActemra (tocilizumab) w postaci dożylniej finansowany jest w ramach programu „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)”.

### Problem zdrowotny

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS, gościec) jest przewlekłą chorobą układową tkanki łącznej o podłożu autoimmunologicznym. Charakteryzuje się nieswoistym zapaleniem symetrycznym stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych. Prowadzi ona do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci. W zależności od obecności lub braku autoprzeciwciał w surowicy (czynnik reumatoidalny RF) wyróżnia się serologicznie dodatni lub ujemny RZS. Częstość występowania RZS wynosi 0,3-2,0%, najczęściej przyjmuje się chorobowość 1,0%.

### Alternatywne technologie medyczne

Wybór komparatora dokonany przez wnioskodawcę (tocilizumab w postaci dożylniej) uznano za prawidłowy, odzwierciedla on aktualną praktykę kliniczną i został wskazany przez ekspertów klinicznych jako technologia, która będzie zastępowana przez wnioskowaną interwencję.

### Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca zidentyfikował 1 badanie kliniczne (SUMMACTA) spełniające kryteria włączenia do analizy, które stanowiło wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania tocilizumabu sc (TOC sc) z tocilizumabem iv (TOC iv) w leczeniu pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Obie postaci leku były podawane w skojarzeniu z MTX.

Głównym punktem końcowym była odpowiedź na leczenie ACR20 po 24 tygodniach terapii, dla której testowano hipotezę „nie mniejszej skuteczności” (ang. *non-inferiority*). Przeprowadzona analiza statystyczna dla populacji *per protocol* wykazała, iż TOC sc był „nie mniej skuteczny” niż TOC iv w poprawie choroby wg ACR20.

Dodatkowo wykazano porównywalną skuteczność kliniczną w przypadku odpowiedzi na leczenie ACR50/70, remisji choroby wg wskaźnika DAS28 (<2,6), wg wskaźnika CDAI (≤2,8), wskaźnika CDAI (≤3,3) oraz kryteriów Booleana pomiędzy analizowanymi grupami, jednak obliczone parametry RB nie wykazały istotności statystycznej. Poprawę sprawności pacjenta wg kwestionariusza HAQ-DI uzyskano u około 70% w obu analizowanych grupach terapeutycznych (wynik RB nieistotny statystycznie).

## Skuteczność praktyczna

Nie analizowano

## Bezpieczeństwo stosowania

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych wymienianych w ChPL RoActemra (występujących u  $\geq$  5% chorych leczonych tocilizumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami z grupy LMPCH) należały: zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowej i gardła, ból głowy, nadciśnienie tętnicze i zwiększenie aktywności AlAT. Natomiast najcięższe zdarzenia niepożądane obejmowały: ciężkie zakażenia, powikłania zapalenia uchyłków jelita i reakcje nadwrażliwości.

Analiza bezpieczeństwa wykonana przez wnioskodawcę wykazała, iż tocilizumab podawany w postaci podskórnej ma zbliżony profil bezpieczeństwa do tocilizumabu podawanego w postaci wlewu dożylnego. Wyjątek stanowi większa częstość występowania reakcji w miejscu iniekcji (ogółem, rumień, świąd) w grupie tocilizumabu sc. Najczęściej odnotowywanymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie tocilizumabu s.c. były: zakażenia i zarażenia pasożytnicze oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych.

Profil bezpieczeństwa tocilizumabu podawanego w postaci podskórnej przedstawiony w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa był zbieżny z bezpieczeństwem przedstawionym w analizowanym badaniu klinicznym i ChPL.

## Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem opracowania jest ocena opłacalności leczenia tocilizumabem (RoActemra) podawanym podskórnie stosowanym w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) lub w monoterapii w porównaniu do tocilizumabu podawanego dożylnie w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o przebiegu agresywnym, w ramach programu lekowego.

Z uwagi na zadeklarowany przez wnioskodawcę brak różnic w wynikach zdrowotnych dotyczących skuteczności dla istotnych klinicznie punktów końcowych porównywanych terapii zastosowaną techniką analityczną w analizie ekonomicznej była analiza minimalizacji kosztów. Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z perspektywy płatnika oraz z perspektywy wspólnej w dożywnym horyzoncie czasowym.

Całkowity koszt leczenia w dożywnym horyzoncie czasowym TOC s.c. z perspektywy NFZ w wariancie bez uwzględnienia RSS wynosi [redacted] w przeliczeniu na jednego pacjenta i jest o [redacted] niższy od kosztów leczenia TOC i.v.. Natomiast w wariancie z uwzględnieniem RSS koszt leczenia TOC s.c. wynosi [redacted] i jest niższy o [redacted] od kosztów leczenia TOC i.v.

Całkowity koszt leczenia w dożywnym horyzoncie czasowym TOC s.c. z perspektywy wspólnej w wariancie bez uwzględnienia RSS wynosi [redacted] w przeliczeniu na jednego pacjenta i jest o [redacted] niższy od kosztów leczenia TOC i.v.. Natomiast w wariancie z uwzględnieniem RSS koszt leczenia TOC s.c. wynosi [redacted] i jest niższy o [redacted] od kosztów leczenia TOC i.v.

Cena zbytu netto wnioskowanego opakowania TOC s.c., przy której różnica kosztów TOC s.c. w porównaniu do kosztów TOC i.v. jest równa zero wynosi [redacted] z perspektywy NFZ oraz [redacted] z perspektywy wspólnej.

Przyjęcie alternatywnych wartości dla parametrów włączonych do modelu nie powoduje zmiany wnioskowania tzn. za każdym razem podanie tocilizumabu podskórnie wiąże się z mniejszymi kosztami niż podanie tocilizumabu dożylnego.

## Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie konsekwencji finansowych i organizacyjnych dla systemu ochrony zdrowia w Polsce wprowadzenia refundacji w ramach programu lekowego tocilizumabu podawanego podskórnie stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) lub w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o przebiegu agresywnym.

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne w 2-letnim horyzoncie czasowym (dla lat 2015-2016), przyjmując za datę wejścia w życie decyzji refundacyjnej dzień 1 stycznia 2015 roku.

Scenariusz „istniejący”, zakłada brak refundacji leku RoActemra w postaci podskórnej w ramach programu lekowego, natomiast scenariusz „nowy” zakłada, iż program lekowy „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)” zostaje poszerzony o tocilizumab podawany podskórnie z bezpłatnym poziomem odpłatności w ramach odrębnej grupy limitowej.

W przypadku wprowadzenia refundacji tocilizumabu s.c. w ramach programu lekowego leczenia RZS od stycznia 2015 r. w scenariuszu bez uwzględnienia RSS roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia [redacted] w porównaniu

z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”. W przypadku scenariusza z uwzględnieniem RSS roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia zmniejszyłyby się [redacted] w 2016 roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Agencja nie zgłasza uwag do zapisów proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Uwaga ankietowanego przez AOTM eksperta klinicznego: „[...] Ciężka postać choroby jest wówczas, gdy wszystkie wymienione wskaźniki są wyższe niż. Natomiast tekst »nie mniejszy niż« jest tekstem nieprawidłowym, niezgodnym z rekomendacjami.”

Uwagi własne Agencji: brak doprecyzowania punktu 2c (w jakiej linii oraz po jakim leku biologicznym można stosować tocilizumab), nieuwzględnienie w projekcie programu udziału pacjentów leczonych uprzednio w ramach JGP (tak jak przewidują to inne programy leczenia RZS), ograniczenie czasu leczenia (brak takowego w wytycznych EULAR).

#### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Wszystkie odnalezione rekomendacje kliniczne (EULAR 2013 i ACR 2012) oraz refundacyjne (SMC 2014 i HAS 2014) zalecają stosowanie tocilizumabu (w przypadku rekomendacji refundacyjnych konkretnie tocilizumabu s.c.) jako kolejnej linii leczenia w przypadku umiarkowanej i/lub ciężkiej postaci RZS.

#### **Uwagi dodatkowe**

W analizach ekonomicznej oraz wpływu na budżet wnioskodawca nie uwzględnił możliwości występowania RSS dla komparatora. W związku z tym wyniki przedstawione przez wnioskodawcę mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów leczenia komparatorem (TOC i.v.). Sposób wykonania analizy przez wnioskodawcę należy uznać za prawidłowy jednakże w celu przybliżenia możliwych rozbieżności w Agencji wykonano obliczenia własne. Na podstawie komunikatów DGL starano się oszacować wysokość obecnie obowiązującego dla komparatora RSS oraz policzyć jego potencjalny wpływ na wyniki analiz. Należy mieć jednak na uwadze, iż opieranie się o komunikaty DGL jest ograniczeniem obliczeń Agencji gdyż komunikaty nie muszą odzwierciedlać rzeczywistego instrumentu dzielenia ryzyka dla tocilizumabu podawanego dożylnie.



## 13. Źródła

## Piśmiennictwo

ACR 2012	Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i> . 2012 May;64(5):625-39
AKL wnioskodawcy	NUEVOHTA. Analiza efektywności klinicznej tocilizumabu s.c. (RoActemra®) w leczeniu pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Kraków 2014 (praca niepublikowana).
Bansback 2005	Bansback N., Brennan A., Ghatnagar O. Cost effectiveness of adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Sweden. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2005 July; 64(7): 995–1002.
Brennan 2004	Brennan A., Bansback N., Reynolds A., Conway P. Modelling the cost-effectiveness of etanercept in adults with rheumatoid arthritis in the UK. <i>Rheumatology</i> 2004;43:62–72.
Brennan 2007	Brennan A., Bansback N., Nixon R., et al. Modelling the cost effectiveness of TNF-α antagonists in the management of rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Registry. <i>Rheumatology</i> 2007;46:1345–1354.
BREVACTA	NCT01232569. Study of RoActemra/Actemra (Tocilizumab) Given Subcutaneously in Combination With Traditional DMARDs in Patients With Moderate to Severe Active Rheumatoid Arthritis [data on file]. <a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01232569">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01232569</a>
Chen Y.- 2006	Chen Y.-F., Jobanputra P., Barton P., et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. <i>Health Technology Assessment (Winchester, England)</i> . 2006; 10(42):iii-iv, xi-xiii, 1-229. <a href="http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/data/assets/pdf_file/0008/65168/FullReport-hta10420.pdf">http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/data/assets/pdf_file/0008/65168/FullReport-hta10420.pdf</a>
ChPL RoActemra dożylna	Charakterystyka Produktu Leczniczego RoActemra® postać dożylna (tocilizumab): <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_Product_Information/human/000955/WC500054890.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_Product_Information/human/000955/WC500054890.pdf</a>
ChPL RoActemra podskórna	Charakterystyka Produktu Leczniczego RoActemra® postać podskórna (tocilizumab).
Dadoun 2013	Dadoun S., Zeboulon-Ktorza N., Combescure C., et al. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: systematic review and meta-analysis. <i>Joint Bone Spine</i> . 2013 Jan;80(1):29-33. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.02.005. Epub 2012 Mar 27 (abstrakt): <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22459416">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22459416</a>
Diamantopoulos 2012	Diamantopoulos A., Benucci M., Capri S., et al. Economic evaluation of tocilizumab combination in the treatment of moderate-to-severe rheumatoid arthritis in Italy. <i>J Med Econ</i> . 2012;15(3):576-85. doi: 10.3111/13696998.2012.665110. Epub 2012 Mar 9.
EULAR 2013	Smolen JS i in. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. <i>Ann Rheum Dis</i> doi:10.1136/annrheumdis-2013-204573. Tłumaczenie w: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów syntetycznymi i biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby - aktualizacja wytycznych EULAR 2013 r. <i>Medycyna Praktyczna</i> 2014/01
FDA REMS 2013	Document FDA -October/2013. BLA 125276 and BLA 125472 ACTEMRA (tocilizumab) risk evaluation and mitigation strategy (REMS). <a href="http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM202044.pdf">http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM202044.pdf</a>
Genovese M. 2013	Genovese M.C., Rubbert-Roth A., Smolen J.S., et al. Longterm safety and efficacy of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis: a cumulative analysis of up to 4.6 years of exposure. <i>J Rheumatol</i> . 2013 Jun;40(6):768-80. doi: 10.3899/jrheum.120687. Epub 2013 Mar 1.
Głuszko 2012	Głuszko P., Filipowicz-Sosnowska A., Tlustochowicz W. Reumatoidalne zapalenie stawów. Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. <i>Reumatologia</i> 2012; 50, 2: 83–90.
Głuszko 2012	Głuszko P., Filipowicz-Sosnowska A., Tlustochowicz W. Reumatoidalne zapalenie stawów. Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. <i>Reumatologia</i> 2012; 50, 2: 83–90.
GUS 2012	Główny Urząd Statystyczny, GUS: Tablice trwania życia 2012 rok: <a href="http://www.stat.gov.pl/gus/5840_894_PLK_HTML.htm">http://www.stat.gov.pl/gus/5840_894_PLK_HTML.htm</a>
GUS 2013	Główny Urząd Statystyczny, GUS: Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 2008–2013. <a href="http://www.stat.gov.pl">http://www.stat.gov.pl</a>
HAS 2014	ROACTEMRA 162 mg/0,9 ml, solution injectable en seringue pré-remplie (SC). B/4 (CIP : 34009 278 248 4 5). <a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13696_ROACTEMRA%20SC_Ins_Avis2_CT_13696.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13696_ROACTEMRA%20SC_Ins_Avis2_CT_13696.pdf</a>
Ignaczak 2012	Ignaczak E., Ignaczak P., Buczkowski K., Jeka S. Rola lekarza rodzinnego w diagnostyce i opiece nad pacjentem z reumatoidalnym zapaleniem stawów. <i>Forum Medycyny Rodzinnej</i> 2012, tom 6, nr 4, 168–174.
Informator o umowach 2014	Internetowa strona Narodowego Funduszu Zdrowia, Informator o umowach na rok 2014 (stan na 10.04.2014 r.): <a href="http://www.nfz.gov.pl/">http://www.nfz.gov.pl/</a>
Kaczor M. 2007	Kaczor M.P., Wójcik R. Analiza opłacalności stosowania inhibitorów TNF-α w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów w warunkach polskich. <i>Reumatologia</i> 2007; 45, 5: 268–275.
Kievit 2008	Kievit W., Adang E.M., Fransen J. The effectiveness and medication costs of three anti-TNF agents[alpha] in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical practice data. <i>Ann Rheum Dis</i> 2008;67:1229-1234 doi:10.1136/ard.2007.083675.
Komunikat AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych. Informacja w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość: <a href="http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=779">http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=779</a>
Malottki 2011	Malottki K., Barton P., Tsourapas A., et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: a systematic review and economic evaluation. <i>Health Technology Assessment</i> 2011; Vol. 15: No. 14 ISSN 1366-5278.
Meads	Meads C., Jit M., Tsourapas A., et al. Evidence Review Group Report. Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis. <a href="http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12033/45575/45575.pdf">http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12033/45575/45575.pdf</a>
Moher 2009	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic

## Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) o przebiegu agresywnym.

	Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6). <a href="http://www.google.pl/url?sa=t&amp;rct=j&amp;q=&amp;esrc=s&amp;source=web&amp;cd=1&amp;ved=0CDIQFjAA&amp;url=http%3A%2F%2Fwww.plosntds.org%2Farticle%2FfetchSingleRepresentation.action%3Furi%3Dinfo%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pntd.0002147.s001&amp;ei=myS0UqH3GdCVhQeAm4CwBA&amp;usq=AFQjCNEQ-pXB7KoPyMaaFtDMnaov5hAemw&amp;sig2=ELA60CvJL6YJSjd_IStwVA&amp;bvm=bv.58187178.d.ZG4">http://www.google.pl/url?sa=t&amp;rct=j&amp;q=&amp;esrc=s&amp;source=web&amp;cd=1&amp;ved=0CDIQFjAA&amp;url=http%3A%2F%2Fwww.plosntds.org%2Farticle%2FfetchSingleRepresentation.action%3Furi%3Dinfo%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pntd.0002147.s001&amp;ei=myS0UqH3GdCVhQeAm4CwBA&amp;usq=AFQjCNEQ-pXB7KoPyMaaFtDMnaov5hAemw&amp;sig2=ELA60CvJL6YJSjd_IStwVA&amp;bvm=bv.58187178.d.ZG4</a>
MUSASHI	Ogata A, Tanimura K, Sugimoto T, Inoue H, Urata Y, Matsubara T, Kondo M, Ueki Y, Iwahashi M, Tohma S, Ohta S, Saeki Y, Tanaka T. A phase 3 study of the efficacy and safety of subcutaneous versus intravenous tocilizumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014 Mar;66 (3):344-54.
NICE 2010a	Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor. Issued: August 2010. NICE technology appraisal guidance 195. <a href="http://guidance.nice.org.uk/ta195">http://guidance.nice.org.uk/ta195</a>
NICE 2010b	Certolizumab pegol for the treatment of rheumatoid arthritis. Issued: February 2010. NICE technology appraisal guidance 186. <a href="http://guidance.nice.org.uk/ta186">http://guidance.nice.org.uk/ta186</a>
NICE 2011	Golimumab for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of previous disease-modifying anti-rheumatic drugs. Issued: June 2011. NICE technology appraisal guidance 225. <a href="http://guidance.nice.org.uk/ta225">http://guidance.nice.org.uk/ta225</a>
NICE 2012	Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis (rapid review of technology appraisal guidance 198). Issued: February 2012. NICE technology appraisal guidance 247. <a href="http://guidance.nice.org.uk/ta247">http://guidance.nice.org.uk/ta247</a>
NICE 2013	Rheumatoid arthritis. The management of rheumatoid arthritis in adults Issued: February 2009 last modified: August 2013. NICE clinical guideline 79. <a href="http://guidance.nice.org.uk/cg79">Guidance.nice.org.uk/cg79</a>
NICE TA130	NICE technology appraisal guidance. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis (TA130): <a href="http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11867/37914/37914.pdf">http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11867/37914/37914.pdf</a>
NICE TA247	NICE technology appraisal guidance. Rheumatoid arthritis - tocilizumab (rapid review TA198) (TA247). <a href="http://www.nice.org.uk/Search.do?x=0&amp;y=0&amp;searchText=tocilizumab&amp;newsearch=true">http://www.nice.org.uk/Search.do?x=0&amp;y=0&amp;searchText=tocilizumab&amp;newsearch=true</a>
Niewada 2009	Opracowanie wyników ankiety przeprowadzonej w ośrodkach uczestniczących w „Ewidencji pacjentów w terapii biologicznej reumatoidalnego zapalenia stawów” w Polsce Raport podstawowy. Opracowanie raportu – M. Niewada, M. Jakubczyk na podstawie przygotowanych przez firmę HumanGraph Sp. z o.o. wyników opracowania statystycznego. <a href="http://www.nursing.com.pl/plk/raport_ewidencja_pacjentow.pdf">http://www.nursing.com.pl/plk/raport_ewidencja_pacjentow.pdf</a>
Obwieszczenie MZ z 23.04.2014	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.53): <a href="http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia">http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia</a>
Prajs 2007	Prajs K. Jakość życia chorych na reumatoidalne zapalenie stawów w odniesieniu do sprawności fizycznej i stanu psychicznego. Annales Academiae Medicae Stetinensis, Roczni ki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie 2007, 53, 2, 72–82. <a href="http://www.pum.edu.pl/data/assets/pdf_file/0013/13306/3479_11.pdf">http://www.pum.edu.pl/data/assets/pdf_file/0013/13306/3479_11.pdf</a>
Ramiro 2013	Ramiro S., Gaujoux-Viala C. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2014; 73:529–535.
SMC 2014	Tocilizumab, 162mg, solution for injection in pre-filled syringe (RoActemra®). SMC No. (982/14). <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/tocilizumab_RoActemra_FINAL_July_2014_for_website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/tocilizumab_RoActemra_FINAL_July_2014_for_website.pdf</a>
Stevenson NIHR	Stevenson M., Archer R., Tosh J., et al. Technology Assessment Report commissioned by the NIHR HTA Programme on behalf of the National Institute for Health and Clinical Excellence Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying anti-rheumatic drugs and after the failure of conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs only: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess.
SUMMACTA	Burmester GR, Rubbert-Roth A, Cantagrel A, Hall S, Leszczynski P, Feldman D, Rangaraj MJ, Roane G, Ludivico C, Lu P, Rowell L, Bao M, Mysler EF. A Randomised, double-blind, parallel-group study of the safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (SUMMACTA study) Ann Rheum Dis. 2014 Jan 1;73(1):69-74.
Łłustochowicz 2013	Łłustochowicz M., Łłustochowicz W. Patients' preferences regarding biological treatment in doctors' and patients' opinions – the results of the RAISE* questionnaire survey. Reumatologia 2013; 51, 2: 113-118.
URPL 2010	Komunikat URPL 02.12.2010 r. Ważna informacja dotycząca związku między stosowaniem produktu RoActemra® (tocilizumab) i wystąpieniem reakcji anafilaktycznej. <a href="http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1317/original/DDL_Roacterma_Final_Nov_2010_2_.pdf">http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1317/original/DDL_Roacterma_Final_Nov_2010_2_.pdf</a>
Ustawa Ref.	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz. U. 2011 Nr 122 poz. 696 z późn. zm.
Wolfe 2010	Wolfe F., Michaud K. The loss of health status in rheumatoid arthritis and the effect of biologic therapy: a longitudinal observational study. Arthritis Res Ther. 2010;12(2):R35. doi: 10.1186/ar2944. Epub 2010 Mar 2.
Wymagania minimalne	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.12.388 z dnia 11 kwietnia 2012 r.
Wytyczne AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych. Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)): <a href="http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf">http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf</a>

## 14. Załączniki

- Zal. 1. [REDACTED] Analiza Problemu Decyzyjnego. Tocilizumab (RoActemra®) s.c. w leczeniu pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. NUEVO HTA .Kraków 2014.
- Zal. 2. [REDACTED] Analiza efektywności klinicznej tocilizumabu (RoActemra®) w postaci podskórnej s.c. w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, NUEVO HTA .Kraków 2014.
- Zal. 3. [REDACTED] Analiza ekonomiczna tocilizumabu (RoActemra®) w postaci podskórnej s.c. w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), NUEVO HTA .Kraków 2014.
- Zal. 4. [REDACTED] Analiza wpływu na budżet tocilizumabu (RoActemra®) w postaci podskórnej s.c. w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), NUEVO HTA .Kraków 2014.
- Zal. 5. Uzupełnienie analiz HTA dla wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab).