



Rekomendacja nr 236/2014

z dnia 14 listopada 2014 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego RoActemra
(tocilizumab), roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 amp.-strz.,
w ramach programu lekowego „Leczenie tocilizumabem
podskórnym reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu
agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)”**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab), roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 amp.-strz. kod EAN: 5902768001075, we wskazaniu: w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie tocilizumabem podskórnym reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)”.

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab), roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 amp.-strz. kod EAN: 5902768001075, we wskazaniu: w ramach obecnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)”, pod warunkiem, że koszt leczenia postacią podskórną nie będzie wyższy niż koszt leczenia postacią dożylną leku.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab), roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 amp.-strz. kod EAN: 5902768001075, we wskazaniu: w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie tocilizumabem podskórnym reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)”.

Jednocześnie **Prezes Agencji** uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab), roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 amp.-strz. kod EAN: 5902768001075, we wskazaniu: w ramach obecnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)”, pod warunkiem, że koszt leczenia postacią podskórną nie będzie wyższy niż koszt leczenia postacią dożylną leku. **Prezes Agencji** sugeruje refundację leku w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.



Tocilizumab jest interwencją rekomendowaną w wytycznych praktyki klinicznej. Jedno z zaleceń EULAR 2013, o najwyższej sile [A], mówi, że u chorych, u których leczenie metotreksatem i/lub innym konwencjonalnym lekiem modyfikującym przebieg choroby (z glikokortykosteroidami lub bez) okazało się nieskuteczne, należy zastosować biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby, tj. inhibitor TNF, abatacept lub tocilizumab, a w określonych sytuacjach rytuksymab (w skojarzeniu z metotreksatem). Tocilizumab i.v. jest aktualnie finansowany we wnioskowanym wskazaniu.

Do analiz wnioskodawcy włączono, charakteryzujące się najwyższym poziomem wiarygodności, 1 pierwotne badanie z randomizacją - SUMMACTA, porównujące tocilizumab podawany podskórnie z tocilizumabem podawanym dożylnie. Z wyników analizy skuteczności można wnioskować, iż tocilizumab s.c. jest lekiem o „nie mniejszej” skuteczności w porównaniu do tocilizumabu i.v.

Częstość występowania reakcji w miejscu iniekcji ogółem była znamienne wyższa w grupie tocilizumabu s.c. niż tocilizumabu i.v., co jest charakterystyczne dla leków podawanych tą drogą. Wśród pacjentów leczonych tocilizumabem s.c. odnotowano ponadto więcej przypadków zakażeń i zarażeń pasożytniczych, w porównaniu do grupy otrzymującej tocilizumab i.v. W analizie głównej bezpieczeństwa wykazano mniejsze ryzyko wystąpienia zakażeń górnych dróg oddechowych.

Ponieważ dożylna postać tocilizumabu dawkowana jest z uwzględnieniem masy ciała pacjenta, koszt leczenia produktem podawanym podskórnie może być wyższy niż produktem podawanym dożylnie. Dlatego, warunkiem stosowania postaci podskórnej jest, aby koszt leczenia tą postacią nie był wyższy, niż produktem dożylnym.

Prezes Agencji uważa zaproponowany instrument podziału ryzyka za niewystarczający.

Przedmiot wniosku

Wnioskodawca, we wniosku 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: stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie tocilizumabem podskórnym reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)”, wnosi o finansowanie w ramach programu lekowego z bezpłatnym poziomem odpłatności, w ramach oddzielnej grupy limitowej i proponuje cenę zbytu netto w wysokości [redacted] PLN.

Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka.

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%.

Opis wnioskowanego świadczenia

Tocilizumab wiąże się swoiście z receptorami IL-6 (sIL-6R i mIL-6R), zarówno rozpuszczalnymi, jak i związanymi z błonami komórkowymi. Wykazano, że tocilizumab hamuje przekazywanie sygnału szlakiem pośredniczonym przez sIL-6R i mIL-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.

Wnioskowane wskazanie to leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.

Produkt RoActemra jest zarejestrowany do stosowania w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), 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, LMPCh) 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.

Kryteria włączenia do wnioskowanego programu zatytułowanego „Leczenie tocilizumabem podskórnym reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06)” obejmują pacjentów kwalifikowanych przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa NFZ:

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):

- 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:
 - wartość DAS 28 - nie mniejsza niż 5,1 albo
 - wartość DAS - nie mniejsza niż 3,7 albo
 - wartość SDAI - nie mniejsza niż 26;
- b) z innymi postaciami RZS, niezależnie od wartości DAS 28, DAS, SDAI:
 - z postacią uogólnioną (Zespół Stilla u dorosłych),
 - z RZS powikłanym krieglobulinemią, amyloidozą, lub zapaleniem naczyń;
- c) albo pacjentów poddanych wcześniej leczeniu RZS w ramach programu lekowego, lekiem biologicznym innym niż tocilizumab, u których:
 - wystąpiły działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie podawania leku,
 - 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).

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)”.

Alternatywna technologia medyczna

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 może być zastąpiona 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 s.c. (TOC s.c.) z tocilizumabem i.v. (TOC i.v.) w leczeniu pacjentów z reumatoidalnym

zapaleniem stawów o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Obie postaci leku były podawane w skojarzeniu z 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.

Badanie SUMMACTA cechowało się bardzo wysokim poziomem wiarygodności. W populacji włączonego badania, średni wskaźnik aktywności choroby DAS28 wynosił wyjściowo 6,6 co oznacza dużą aktywność choroby.

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

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 s.c. vs TOC i.v. (16% vs 17%). Kryteria remisji choroby, tj. uzyskanie wartości $\leq 2,8$ wg wskaźnika CDAI, spełniono u podobnego odsetka chorych w obu analizowanych grupach TOC s.c. vs TOC i.v. (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 i.v. (11% w każdej z grup) – wynik nie był 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.

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. Należy podkreślić, że ww. rozbieżności nie wpływają na zmianę wnioskowania z analizy klinicznej wnioskodawcy.

Skuteczność praktyczna

Nie analizowano skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

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 AIAT. Natomiast najcięższe zdarzenia niepożądane obejmowały: ciężkie zakażenia, powikłania zapalenia uchyłków jelita i reakcje nadwrażliwości.

Analiza bezpieczeństwa wykonana przez wnioskodawcę na podstawie badania SUMMACTA 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 s.c. 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 (na podstawie badań MUSASHI i BREVACTA) był zbliżony z bezpieczeństwem przedstawionym w analizowanym badaniu klinicznym SUMMACTA i ChPL.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Podmiot odpowiedzialny, w analizach dołączonych do wniosku, zobowiązał się do

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z perspektywy płatnika oraz z perspektywy wspólnej w dożywotnym horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono w oparciu o mikrosymulacje, z wykorzystaniem programu TreeAge.

W analizie uwzględniono bezpośrednie 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.

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 zbliżonej z projektem programu lekowego (DAS28>5,1). Przedstawiono zatem wyniki zdrowotne dla populacji, która najbardziej skorzysta z leczenia preparatem RoActemra w postaci podskórnej.

Całkowity koszt leczenia z wykorzystaniem TOC s.c., w dożywotnym horyzoncie czasowym, 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 z wykorzystaniem TOC s.c., w dożywotnym horyzoncie czasowym, 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 [] i jest niższy o [] od kosztów leczenia TOC i.v.

Autorzy analizy wnioskodawcy przedstawili także wyniki dla horyzontu odpowiadającego założeniom projektu programu lekowego, tj. w horyzoncie 18 miesięcy. 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 niż tocilizumab podawany dożylnie.

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

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

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

Obliczenia własne Agencji

Ponieważ autorzy analizy ekonomicznej wnioskodawcy nie uwzględnili możliwości występowania RSS dla komparatora (tocilizumab i.v.), Agencja przeprowadziła 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. Z powyższego komunikatu wynika, że cena komparatora dla NFZ jest o około 26% niższa od ceny uwzględnionej przez autorów analizy ekonomicznej wnioskodawcy. 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.

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 [] 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 [] PLN i jest wyższy o [] 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 [] z perspektywy NFZ oraz [] z perspektywy wspólnej.

Wnioskodawca zaproponował cenę zbytu netto w wysokości [] PLN, po uwzględnieniu RSS odpowiednio []

Po uwzględnieniu wartości rzeczywistej RSS dla TOC i.v., podanej przez wnioskodawcę w „Formularzu uwag zgłoszonych do analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i analiz wnioskodawcy”, całkowity koszt leczenia TOC s.c., z perspektywy NFZ, w wariantcie bez uwzględnienia RSS dla interwencji, ale z uwzględnieniem RSS dla komparatora w przeliczeniu na jednego pacjenta jest o [] wyższy niż koszt leczenia TOC i.v., natomiast w wariantcie z uwzględnieniem RSS dla interwencji i z uwzględnieniem rzeczywistego RSS dla komparatora, koszt leczenia TOC s.c 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, w przeliczeniu na jednego pacjenta 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 jest wyższy o [] od kosztów leczenia TOC i.v.

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

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Agencja stoi na stanowisku (w odróżnieniu od wnioskodawcy), że zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji. Biorąc pod uwagę, iż tocilizumab w postaci dożylniej jest jedynym właściwym komparatorem dla ocenianego problemu decyzyjnego oraz że uznano efektywność obydwu leków za podobną, cena zbytu netto o której mowa w art. 13 ust. 3 jest tożsama z ceną zbytu netto tocilizumabu, przy której różnica kosztów pomiędzy tocilizumabem s.c. a tocilizumabem i.v. jest równa zero.

Oszacowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto za opakowanie TOC s.c., przy której różnica kosztów TOC s.c. w porównaniu do kosztów TOC i.v. jest równa zero wynosi, z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej, []

Na podstawie oszacowani Agencji 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 [] z perspektywy NFZ oraz [] z perspektywy wspólnej.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było 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 (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), w 2-letnim horyzoncie czasowym przyjmując za datę wejścia w życie decyzji refundacyjnej dzień 1 stycznia 2015 roku.

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.

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 scenariuszu "nowym" udziały w rynku dla każdego z dwóch lata analizy przyjęto na poziomie: 50% Tocilizumabu s.c., 18% dla Tocilizumabu i.v., 32 % dla Certolizumabu s.c - tocilizumab s.c. przejmuje rynek tylko tocilizumabu i.v.

Populację pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy) oszacowano na 440 osób w pierwszym roku analizy i 530 w drugim. Populacja ogólna pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku oszacowana jest dla pierwszego roku analizy na 885 osób i 1056 w drugim roku analizy. 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.

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”.

Obliczenia własne Agencji

Ponieważ autorzy analizy ekonomicznej wnioskodawcy nie uwzględnili możliwości występowania RSS dla komparatora (tocilizumab i.v.) Agencja przeprowadziła 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. Z powyższego komunikatu wynika, że cena komparatora dla NFZ jest o około 26% niższa od ceny uwzględnionej przez autorów analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

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 [redacted] w 2015 roku oraz [redacted] 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 [redacted] w 2015 roku oraz [redacted] w 2016 roku, w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

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.

Po uwzględnieniu wartości rzeczywistej RSS dla TOC i.v., podanej przez wnioskodawcę w „Formularzu uwag zgłoszonych do analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i analiz wnioskodawcy”, w przypadku scenariusza z uwzględnieniem RSS dla interwencji i z uwzględnieniem rzeczywistego RSS dla komparatora, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia zmniejszyłyby się o [redacted] w pierwszym roku oraz [redacted] w drugim roku w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



Prezes Agencji uważa zaproponowany instrument podziału ryzyka za niewystarczający.

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: nieuwzględnienie w projekcie programu udziału pacjentów leczonych uprzednio w ramach JGP (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.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Wszystkie odnalezione rekomendacje kliniczne (The European League Against Rheumatism EULAR 2013 i American College of Rheumatology ACR 2012) oraz refundacyjne (Scottish Medicines Consortium SMC 2014 i Haute Autorité De Santé 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.

Lek RoActemra jest finansowany w następujących krajach: Austria, Bułgaria, Chorwacja, Dania, Finlandia, Francja, Niemcy, Węgry, Irlandia, Luxemburg, Holandia, Portugalia, Hiszpania, Szwecja i Wielka Brytania (w tym 3 o zbliżonym PKB).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 05.09.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-4610-162(1)/KWA/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia 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)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 316/2014 z dnia 14 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku RoActemra (tocilizumab) (EAN: 5902768001075) w ramach programu lekowego „Leczenie tocilizumabem podskórnym reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 316/2014 z dnia 14 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku RoActemra (tocilizumab) (EAN: 5902768001075) w ramach programu lekowego „Leczenie tocilizumabem podskórnym reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)”.
2. 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.