



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie
urzędowej ceny zbytu produktu
leczniczego RoActemra (tocilizumab)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów
i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów
o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.12.2017

Data ukończenia: 2 czerwca 2017 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. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 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 i Taryfikacji.

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. z 2014, poz.782 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 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

ACR	Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (American College of Rheumatology)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AK	analiza kliniczna
ALT	aminotransferaza alaninowa
AR	analiza racjonalizacyjna
AST	aminotransferaza asparaginowa
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
bd.	brak danych
BMI	wskaźnik masy ciała (body mass index)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CRP	białko C-reaktywne (C-Reactive Protein)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DAS	DAS (ang. Disease Activity Score)
DB	podwójne zaślepienie badania (double-blind)
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DGL	Departament Gospodarki Lekowej
DMARDs	leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GIN	Guidelines International Network
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAQ	kwestionariusz oceny stanu zdrowia (Health Assessment Questionnaire)
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
i.v.	dożylnie (intra vene)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (intention to treat)
KCE	Belgian Federal Health Care Knowledge Centre
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MEM	model efektów mieszanych (mixed effect model)
MIZS	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
MTX	metotreksat (metotrexate)
MZ	Ministerstwo Zdrowia

nd	nie dotyczy
NDA	New Drug Application
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHMRC	National Health and Medical Research Council
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIH	Narodowy Instytut Zdrowia (National Institute for Health Research)
NIHR	Narodowy Instytut Badań nad Zdrowiem (National Institute for Health Research)
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
NZGG	New Zealand Guidelines Group
OB	odczyn Biernackiego (wskaźnik opadania erytrocytów)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PP	zgodne z protokołem (Per protocol)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	bezwzględna różnica ryzyka (risk difference)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie MZ z dnia 18.12.2013 r. ws sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie MZ z dnia 02.04.2012 r. ws 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., poz. 388)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
s.c.	podskórnice (sub cutis)
SAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (serious adverse event)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TOC	tocilizumab
UCZ	urzędowa cena zbytu
uMIZS	uogólniona postać młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów
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 2016 r., poz. 1536)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793.)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
wMIZS	wielostawowa postać młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA). Wersja 3.0. Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	20
3.5. Refundowane technologie medyczne	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	22
4. Ocena analizy klinicznej	23
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	23
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	24
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	27
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	28
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	28
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	28
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	31
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	34
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	34
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	37
4.3. Komentarz Agencji	40
5. Ocena analizy ekonomicznej	44
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	44
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	44
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	47
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	51
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	51
5.2.2. Wyniki analizy progowej	51
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	51
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	53
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	53
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu	54
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	54
5.3.4. Obliczenia własne Agencji	54
5.4. Komentarz Agencji	54
6. Ocena analizy wpływu na budżet	56
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	56

6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	56
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	56
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	60
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	61
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	62
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	65
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	66
6.4.	Komentarz Agencji	66
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	68
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	69
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	70
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	72
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	73
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	73
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	74
12.	Kluczowe informacje i wnioski	75
13.	Źródła.....	79
14.	Załączniki.....	81

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 06.04.2017 r.
PLA.4600.667.2016.3.JT

Przedmiot wniosku (art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją leku RoActemra (tocilizumab)
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - RoActemra, tocilizumab, roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 ampułko-strzykawki, kod EAN: 5902768001075.
 - Wnioskowane wskazanie:
Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (M 05, M 06), w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- RoActemra, tocilizumab, roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 ampułko-strzykawki, kod EAN: 5902768001075 – ████████ PLN
-

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
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Wielka Brytania

Wnioskodawca

Roche Polska Sp z o.o.
ul. Domaniewska 39B
02-672 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 6 kwietnia 2017 r., znak PLA.4600.667.2016.3.JT (data wpływu do AOTMiT 07.04.2017r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: RoActemra, tocilizumab, roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 ampułko-strzykawki, kod EAN: 5902768001075.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych, o czym wnioskodawca, do wiadomości Ministra Zdrowia, został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 09.05.2017 r., znak OT.4351.12.2017.PW.2. Dnia 17.05.2017 r., otrzymano uzupełnienia względem wymagań minimalnych.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla tocilizumabu (RoActemra) w postaci podskórnej w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, [REDACTED]
[REDACTED] Kraków, październik 2016;
- Analiza efektywności klinicznej dla tocilizumabu (RoActemra) w postaci podskórnej w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, [REDACTED]
[REDACTED] Kraków, październik 2016;
- Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w postaci podskórnej w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, [REDACTED]
[REDACTED] Kraków, marzec 2017;
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w postaci podskórnej w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, [REDACTED]
[REDACTED] Kraków, marzec 2017.

Uzupełnienie wymagań minimalnych do raportu HTA:

- Pismo i uzupełnienia: Dotyczy: postępowania o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego RoActemra, tocilizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 amp-strz.; kod EAN 5902768001075 w programie lekowym „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”, Załączniki: „Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego RoActemra w odpowiedzi na uwagi Prezesa AOTMiT, znak OT.4351.12.2017.PW.2” (dokument + płyta CD).

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	RoActemra, tocilizumab, roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 ampułko-strzykawki, kod EAN: 5902768001075
Kod ATC	L04AC07
Substancja czynna	tocilizumab
Wnioskowane wskazanie	Reumatoidalne zapalenie stawów
Dawkowanie	<u>Chorzy na RZS</u> <u>Dawkowanie</u> Zalecana dawka wynosi 162 mg, podawane podskórnie raz w tygodniu. Istnieją jedynie ograniczone dane dotyczące zmiany podawania produktu RoActemra z formy farmaceutycznej dożylną na podskórną w stałej dawce. Podawanie leku należy kontynuować w odstępach cotygodniowych.
Droga podania	podskórna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Mechanizm działania 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.

Źródło: ChPL RoActemra 162 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [Źródło: ChPL RoActemra, EMA, FDA]

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Pierwsze dopuszczenie do obrotu: Forma podskórna – RoActemra (UE) 23 kwietnia 2014 r.; Actemra (USA) 21 października 2013 r. Forma dożylna – RoActemra (UE) 16 stycznia 2009 r.; Actemra (USA) 8 stycznia 2010 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania (RoActemra 162 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce)	Produkt RoActemra, w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), jest wskazany: • w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym, postępującym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o ciężkim nasileniu, nieleczonych dotychczas za pomocą 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. DMARD) 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.
Status leku sierocego	TAK (we wskazaniu MIZS)
Symbol czarnego trójkąta	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania Podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD

	<p>list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP). <p>Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.</p>
--	---

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny 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 3. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące produktu leczniczego RoActemra.

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Postać podskórna		
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 316/2014 z dnia 14 listopada 2014 r.</p> <p>Rekomendacja nr 236/2014 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 14 listopada 2014 r.</p>	<p>Rada 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)”.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości 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. Rada sugeruje refundację leku w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Rada uważa zaproponowany instrument podziału ryzyka za niewystarczający.</p>	<p>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)”.</p> <p>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.</p>
Postać dożylna		
<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>Zalecenia: RK uznaje za zasadne zakwalifikowanie 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>Uzasadnienie: 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</p>	<p>Zalecenia: Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego tocilizumab (RoActemra) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Uzasadnienie: 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</p>

	<p>przedstawioną przez wnioskodawcę w zakresie efektywności klinicznej, jednak z powodu zbyt krótkiego czasu stosowania preparatu zaleca monitorowanie bezpieczeństwa w okresie 2 lat.</p>	<p>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 fiołka 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 fiołka 20 ml, EAN 5909990678266 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 fiołka 10 ml, EAN 5909990678259 w ramach programu lekowego „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06) tocilizumabem”.</p>	<p>Zalecenia: RP uważa za niezasadne 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”. Jednocześnie Rada pozytywnie opiniuje finansowanie produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „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>Uzasadnienie: Tocilizumab jest lekiem biologicznym (innym niż inh bitory TNF), modyfikującym przebieg choroby po niepowodzeniu leczenia pierwszym inh bitorem 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><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje 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”. Jednocześnie, przechylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „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><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przechylając 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”. Jednocześnie, w ślad za sugestią Rady Przejrzystości zawartą w stanowisku, Prezes Agencji przychyliła 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 pierwszego wyboru po niepowodzeniu leczenia klasycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, jest zastosowanie inh bitora 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>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	• RoActemra, tocilizumab, roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 ampułko-strzykawki, kod EAN: 5902768001075 – ████████ PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa 1106.0, Tocilizumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Reumatoidalne zapalenie stawów
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>Kryteria kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Podczas pierwszej kwalifikacji do programu oraz gdy jest to wskazane w opisie programu, udział pacjenta w programie wymaga uzyskania akceptacji za pośrednictwem aplikacji SMPT przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Do czasu aktualizacji aplikacji SMPT, dopuszcza się udział pacjenta w programie na podstawie akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, uzyskanej w inny sposób niż za pośrednictwem aplikacji SMPT. Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody Zespołu, o którym mowa powyżej. 2) Do terapii inhibitorem TNF alfa albo tocilizumabem kwalifikuje się pacjentów z rozpoznaniem RZS, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, takimi jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz leki antymalaryczne, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 4 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej): <ol style="list-style-type: none"> a) z dużą aktywnością choroby, udokumentowaną w trakcie dwóch badań lekarskich w odstępie 1-3 miesięcy. Dużą aktywność choroby stwierdza się, gdy jest spełnione jedno z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> – wartość DAS 28 – większa niż 5,1 a bo – wartość DAS – większa niż 3,7 a bo – wartość SDAI – większa niż 26 lub b) z innymi postaciami RZS, niezależnie od wartości DAS 28, DAS, SDAI, tj.: <ul style="list-style-type: none"> – z postacią uogólnioną (Zespół Stilla u dorosłych) lub – z RZS z wtórną amyloidozą lub – z RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń. 3) Do terapii inhibitorem TNF alfa kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych: <ol style="list-style-type: none"> a) jednym lub dwoma inhibitorami TNF alfa lub tocilizumabem, u których: <ul style="list-style-type: none"> – wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub – wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie

	<p>z ChPL lub</p> <ul style="list-style-type: none"> - stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). <p>Zastosowanie trzeciego inhibitora TNF alfa w programach lekowych dotyczących leczenia RZS możliwe jest tylko i wyłącznie w przypadku, kiedy przyczyną odstawienia pierwszego i/lub drugiego leku z tej grupy u danego pacjenta były objawy nietolerancji i/lub działania niepożądane, których w opinii lekarza prowadzącego na podstawie dostępnej wiedzy medycznej można uniknąć stosując inny lek z grupy inhibitorów TNF alfa.</p> <p>b) rytuksymabem, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub - wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub - stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). <p>Kwalifikacja do terapii inhibitorem TNF alfa po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po upływie 6 miesięcy od podania ostatniej dawki rytuksymabu z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści.</p> <p>4) Do terapii tocilizumabem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub - wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub - stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS); <p>b) rytuksymabem, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub - wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub - stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). <p>Kwalifikacja do terapii tocilizumabem po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po upływie 6 miesięcy od podania ostatniej dawki rytuksymabu z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści.</p> <p>5) Do terapii rytuksymabem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa lub tocilizumabem, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub - wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub - stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). <p>6) W ramach programów lekowych dotyczących leczenia RZS nie jest możliwe zastosowanie więcej niż pięciu leków biologicznych, w tym nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa w przypadku ich nieskuteczności oraz więcej niż trzech inhibitorów TNF alfa, jeśli przyczyną odstawienia przynajmniej jednego z nich była nietolerancja lub działania niepożądane.</p> <p>7) W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.</p> <p>8) Kwalifikacja pacjenta do drugiego leku i kolejnych w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem programu.</p> <p>9) W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną.</p> <p>10) W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie</p>
--	--

Kryteria wyłączenia z programu	z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie biologiczne.
	<ol style="list-style-type: none"> 1) niestwierdzenie po 3 miesiącach (\pm 14 dni) od pierwszego podania inhibitora TNF alfa albo tocilizumabu osiągnięcia co najmniej umiarkowanej aktywności choroby mierzonej wskaźnikiem DAS 28 \leq 5,1 albo DAS \leq 3,7, albo SDAI \leq 26; 2) niestwierdzenie po 6 miesiącach (\pm 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej leku biologicznego osiągnięcia remisji lub niskiej aktywności choroby, gdy osiągnięcie w tym czasie remisji nie jest możliwe. Miernikiem niskiej aktywności choroby jest DAS 28 \leq 3,2 a bo DAS \leq 2,4, albo SDAI \leq 11. Miernikiem remisji jest wartość DAS 28 \leq 2,6 albo DAS \leq 1,6, a bo SDAI \leq 3,3; 3) utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie, tj.: stwierdzenie w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących zaostrzenia tak, że pacjent przestaje spełniać kryteria remisji lub niskiej aktywności choroby, jeżeli uzyskanie remisji nie było możliwe; 4) utrzymywanie się przez okres 12-15 miesięcy remisji lub niskiej aktywności choroby - jeżeli uzyskanie remisji nie było możliwe w ciągu pierwszych sześciu miesięcy terapii daną substancją czynną przy jej pierwszym podawaniu; 5) wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego oraz zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym prowadzona jest terapia, są przeciwwskazaniami do leczenia daną substancją czynną; 6) jeśli u chorego zaprzestano podawania leków z grupy inhibitorów TNF alfa lub tocilizumabu z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby lub remisji i doszło u niego do nawrotu aktywnej choroby w okresie poniżej 12 tygodni, wtedy decyzja o długości leczenia, dawkowaniu i częstotliwości podawania leku biologicznego po nawrocie i ponownym uzyskaniu niskiej aktywności choroby lub remisji, należy do lekarza prowadzącego; 7) lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku nieuzyskania przez chorego niskiej aktywności choroby zgodnie z pkt 4 ppkt 2, szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby i/lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku braku uzyskania niskiej aktywności choroby po 6 miesiącach terapii nie jest możliwe.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Analizy wnioskodawcy są zgodne z wnioskowanym wskazaniem, opisanym w załączonym projekcie programu lekowego. Analitycy nie zgłaszają uwag względem kategorii refundacyjnej, grupy limitowej i poziomu odpłatności. Wnioskodawca zaproponował RSS.

W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest węższa od wskazania rejestracyjnego leku (populacja docelowa jest zawężona względem wskazania rejestracyjnego przez kryteria kwalifikacji wnioskowanego PL).

3.2. 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 i inwalidztwa. 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 patogenez

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, uwrażliwianie włókien bólowych na prostaglandyny, w wyniku czego dochodzi do wyzwolenia bólu. IL-1 oraz IL-6 odpowiedzialne są za reakcje ostrej fazy, ich wydzielanie pobudzone 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** (DMARD ang. *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*). Wyróżnia się:

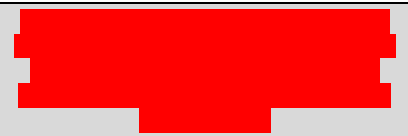
- **klasyczne leki modyfikujące** (cDMARD) wytwarzane technologiami syntetycznymi. Zalicza się tu: metotreksat, leflunomid, sulfasalazynę, leki przeciwmalaryczne i sole złota. Leczenie RZS powinno rozpoczynać się od zastosowania tych leków, zazwyczaj metotreksatu w monoterapii lub leczeniu skojarzonym z innym cDMARD. Podawanie metotreksatu powinno być połączone z suplementacją kwasem foliowym.
- **biologiczne leki modyfikujące** (bDMARD) 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 DMARD.

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

[Źródło: raport AOTM-OT-4351-28/2014]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 6. Liczebność populacji docelowej na podstawie danych NFZ oraz opinii ekspertów klinicznych

Dane NFZ		Dr n. med. Bogdan Batko Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii
<p>Liczba pacjentów w wieku >= 18 lat w latach 2012 – 2016 z rozpoznaniem określonym jako główne lub współistniejące wg ICD - 10: M05 / M06 (wraz z rozszerzeniami):</p> <p>2012 r.: 232 398 2013 r.: 235 745 2014 r.: 241 742 2015 r.: 247 719 2016 r.: 251 549</p> <p>Liczba pacjentów w wieku >= 18 lat w latach 2012 – 2016 z rozpoznaniem określonym jako główne lub współistniejące wg ICD - 10: M05 / M06 (wraz z rozszerzeniami) leczonych w ramach programu lekowego B.33:</p>	<p>„Liczba zarejestrowanych chorych na rzs w programie lekowym 6 714. Szacunkowa liczba chorych na rzs w Polsce 270 000. Liczba leczonych biologicznie kiedykolwiek lub aktualnie 2,5% ogółu chorych na RZS”</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Liczba osób w Polsce ze wskazaniem RZS – 0,9% populacji polskiej. • Liczba nowych przypadków w ciągu roku – 40 na 100 000 na rok. • 70-80% już leczonych lub kwalifikowanych do leczenia tocilizumabem i.v. w ramach programu lekowego będzie stosować TOC s.c.

2012 r.: 2 062 2013 r.: 2 491 2014 r.: 2 552 2015 r.: 3 522 (674 stosujących TOC i.v.) 2016 r.: 4 067 (977 stosujących TOC i.v.)		
--	--	--

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 23.05.2017 r. analitycy Agencji przeprowadzili niesystematyczne wyszukiwanie polsko- i anglojęzycznych rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). W tym celu wykorzystano przeglądarki google i google scholar, przeszukano bazę Medline oraz:

- strony internetowe/bazy danych następujących organizacji zajmujących się tematyką ochrony zdrowia:
 - Guidelines International Network (GIN),
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE),
 - National Health and Medical Research Council (NHMRC),
 - Prescrire International,
 - Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE),
 - National Guideline Clearinghouse (NGC),
 - New Zealand Guidelines Group (NZGG),
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN),
 - Trip DataBase,
 - UpToDate,
 - Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ),
- strony internetowe następujących polskich i zagranicznych towarzystw naukowych:
 - Polskie Towarzystwo Reumatologiczne - <http://www.reumatologia.ptn.net.pl/>,
 - European League Against Rheumatism - <http://www.eular.org>,
 - American College of Rheumatology – <http://www.acr.org>.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 4 dokumenty opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu RZS w tym 1 rekomendację europejską EULAR 2016 (stanowiącą aktualizację poprzednich rekomendacji z 2013 i 2010 roku) oraz 3 wytyczne postępowania z poszczególnych krajów: NICE 2012 i NICE 2016 (Wielka Brytania) oraz ACR 2015 (USA). Odnaleziono również rekomendacje polskie (Głuszko 2016), które zostały opracowane na podstawie już nieaktualnych zaleceń EULAR i nie zostaną uwzględnione w niniejszej AWA.

W zaleceniach opisano standardy leczenia za pomocą leków modyfikujących przebieg choroby (DMARD) które można podzielić na: klasyczne, niebiologiczne (syntetyczne) leki modyfikujące przebieg choroby (cDMARD) i biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (bDMARD) do których należy tocilizumab.

Według zaleceń EULAR terapia za pomocą leków biologicznych w skojarzeniu z cDMARD powinna zostać wdrożona w przypadku pacjentów ze złym rokowaniem, u których monoterapia cDMARD nie powiodła się. U pacjentów z przeciwwskazaniami lub nietolerancją cDMARD w pierwszej kolejności zaleca się monoterapię za pomocą inhibitorów IL-6 (m.in. tocilizumab).

W odnalezionych wytycznych nie odniesiono się do preferencji drogi podania tocilizumabu.

Szczegółowy opis poszczególnych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
EULAR 2016 (Europa)	Rekomendacje**: 1. Stosowanie DMARD* powinno zostać rozpoczęte w jak najkrótszym czasie od postawionej diagnozy RZS. (poziom dowód: 1a, siła rekomendacji: A)

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
	<p>2. Leczenie RZS powinno prowadzić do trwałej remisji choroby lub jak najmniejszej aktywności choroby. (poziom dowodów: 1a, siła rekomendacji: A)</p> <p>3. Monitorowanie leczenia aktywnej choroby powinno być częste (co 1-3 miesiące). W przypadku, gdy nie nastąpiła poprawa 3 miesiące od rozpoczęcia leczenia lub nie osiągnięto zakładanej poprawy w ciągu 6 miesięcy należy dostosować sposób leczenia. (poziom dowodów: 2b, siła rekomendacji: -)</p> <p>4. Terapia za pomocą metotreksatu (MTX) powinna stanowić jedną z pierwszych linii leczenia. (poziom dowodów: 1a, siła rekomendacji: A)</p> <p>5. U pacjentów z przeciwwskazaniami do leczenia MTX (lub nietolerancją MTX) należy rozważyć leczenie za pomocą leflunomidu lub sulfanazyny. (poziom dowodów: 1a, siła rekomendacji: A)</p> <p>6. W przypadku rozpoczęcia/zmiany leczenia cDMARD* w innych dawkach lub drogach podania należy rozpocząć krótkoterminowe leczenie za pomocą glikokortykosteroidów. (poziom dowodów: 1b, siła rekomendacji: A)</p> <p>7. Jeżeli leczenie pierwszej linii za pomocą cDMARD* jest nieskuteczne u pacjenta bez złych rokowań należy wprowadzić leczenie za pomocą innego cDMARD*. (poziom dowodów: 5, siła rekomendacji: D)</p> <p>8. U pacjentów źle rokujących u których leczenie cDMARD* jest nieskuteczne należy wdrożyć dodatkowe leczenie za pomocą bDMARD* lub tsDMARD* (poziom dowodów: 1a, siła rekomendacji: A). Obecnie stosuje się bDMARD*. (poziom dowodów: 5, siła rekomendacji: D)</p> <p>Obecnie biologiczne DMARD stanowią: inhibitory TNF (adalimumab, cetorelizumab, etanercept, golimumab i infliksimab), abatacept (inhibitor kostymulacji), blokery receptora IL-6 (aktualnie dostępny jest tylko tocilizumab jednak trwają badania nad innymi blokerami IL-6 t.j: sarilumab, clazakizumab lub sirukumab), rytuksymab (przeciwciało monoklonalne) oraz wszystkie preparaty biopodobne zarejestrowane przez EMA/FDA.</p> <p>Zalecenie zostało rozszerzone o tsDMARD (w porównaniu do aktualizacji z 2013 r.) które stanowią inhibitory JAK (tofacytinib, baricitinib), w rekomendacji EULAR 2013 stosowanie tsDMARD powinno zostać wdrożone po niepowodzeniu bDMARD jednak od daty tej rekomendacji pojawiły się nowe dane kliniczne dotyczące tofacytinibu i baricytinibu (pomimo to w UE aktualnie leki te nie są zatwierdzone do stosowania).</p> <p>Wszystkie zatwierdzone bDMARD mogą być stosowane zamiennie u pacjentów źle rokujących (bez hierarchicznego pozycjonowania) a w przypadku leków biopodobnych zatwierdzonych przez EMA/FDA w przypadku, gdy wykazują podobną skuteczność do standardowych bDMARD powinny być preferowane w przypadku, gdy ich cena jest niska. Grupa ekspertów powołana do opracowania niniejszych wytycznych uznaje na podstawie dostępnych badań klinicznych, że sarilumab i sirukumab (nie zatwierdzone w UE) i tocilizumab wykazują podobną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania.</p> <p>9. Stosowanie bDMARD* (poziom dowodów: 1a, siła rekomendacji: A) i tsDMARD* (poziom dowodów: 1b, siła rekomendacji: A) powinno być skojarzone z cDMARD. U pacjentów, u których leczenie cDMARD* nie może być stosowane należy rozważyć w pierwszej kolejności monoterapię za pomocą inhibitorów IL-6 (m.in. tocilizumab) i tsDMARD* gdyż może ona wykazywać pewne zalety w porównaniu do monoterapii za pomocą innych bDMARD*.</p> <p>Niniejsza rekomendacja odnosi się do faktu, że wszystkie dostępne aktualnie bDMARD wykazują lepszą skuteczność w połączeniu z MTX niż w monoterapii. W przypadku tocilizumabu również istnieją nowe dowody na korzyści połączenia z MTX, pomimo to w odniesieniu do objawów przedmiotowych i podmiotowych, funkcjonowania fizycznego czy stopnia uszkodzenia stawów monoterapia tocilizumabem może wykazywać lepszą skuteczność. W przypadku innych bDMARD monoterapia nie wykazywała wyższej skuteczności w porównaniu do monoterapii MTX. Leki z grupy bDMARD można skutecznie łączyć również z innymi niż MTX lekami z grupy cDMARD.</p> <p>10. Jeżeli leczenie bDMARD* (poziom dowodów: 1a, siła rekomendacji: A) lub tsDMARD (poziom dowodów: 5, siła rekomendacji: D) jest nieskuteczne należy rozważyć leczenie za pomocą alternatywnych bDMARD* lub tsDMARD*. Natomiast w przypadku, gdy terapia za pomocą jednego inhibitora TNF jest nieskuteczna pacjenci powinni otrzymać inny inhibitor TNF lub lek o innym sposobie działania.</p> <p>11. Jeżeli pacjent pozostaje w stałej remisji po zredukowaniu dawki glikokortykosteroidów, należy rozważyć zmniejszenie dawki bDMARD* szczególnie w przypadku, gdy leczenie to jest skojarzone z cDMARD*. (poziom dowodów: 2b, siła rekomendacji: B)</p> <p>12. W przypadku wystąpienia trwałej remisji można rozważyć redukcję dawki cDMARD*. (poziom dowodów: 4, siła rekomendacji: C)</p>
ACR 2015 (USA)	<p><u>Rekomendacje dla wczesnej postaci RZS (czas trwania < 6 mies.):</u></p> <p>1. Niezależnie od aktywności choroby należy stosować leczenie zgodne z opracowaną strategią (silna rekomendacja).</p> <p>2. U pacjentów z niską aktywnością choroby uprzednio nieleczonych za pomocą cDMARD należy: zastosować monoterapię za pomocą cDMARD (preferowany MTX) nad terapią skojarzoną z innymi DMARD (silna rekomendacja).</p> <p>3. U pacjentów z umiarkowaną lub wysoką aktywnością choroby uprzednio nieleczonych za pomocą DMARD należy: zastosować monoterapię za pomocą cDMARD (preferowany MTX) nad terapią skojarzoną z innymi DMARD (warunkowa rekomendacja).</p> <p>4. Pacjenci, u których pomimo leczenia cDMARD (z lub bez równoczesnym podaniem glikokortykosteroidów) należy zastosować leczenie skojarzone cDMARD z innymi cDMARD lub biologicznymi DMARD (bDMARD: inhibitory TNF lub inne) (silna rekomendacja).</p> <p>5. W przypadku niepowodzenia leczenia cDMARD w monoterapii lub w skojarzeniu należy zastosować</p>

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
	<p>monoterapie z zastosowaniem inhibitorów TNF lub leczenie skojarzone MTX+inh bitor TNF (rekomednacja warunkowa).</p> <p>6. Jeżeli aktywność choroby nie spadnie pomimo zastosowania leczenia cDMARD I lekami biologicznymi należy dodać terapię niskimi dawkami gl kortykosteroidów (rekomednacja warunkowa).</p> <p>7. Pacjentom doświadczającym zaostrzenia RZS rekomenduje się włączenie gl kokotykoosteroidów (czas trwania leczenia <3 mies.), w najniższej możliwej dawce, przez najkrótszy możliwy okres czasu (rekomednacja warunkowa).</p> <p><u>Rekomendacje dla RZS trwająca ≥ 6 mies. lub spełniająca kryteria ACR z 1987 roku:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Niezależnie od aktywności choroby należy stosować leczenie zgodne z opracowaną strategią (silna rekomendacja). 2. Pacjentom z niską aktywnością choroby którzy nie byli uprzednio leczeni DMARD zaleca się zastosowanie monoterapii za pomocą cDMARD (preferowana terapia MTX) (silna rekomendacja) 3. U pacjentów z umiarkowaną lub wysoką aktywnością choroby uprzednio nieleczonych za pomocą DMARD należy: zastosować monoterapie za pomocą cDMARD (preferowany MTX) nad terapią skojarzoną z innymi DMARD (warunkowa rekomendacja). 4. Pacjentom z umiarkowaną lub wysoką aktywnością choroby utrzymującą się pomimo leczenia cDMARD w monoterapii, w tym MTX, rekomenduje się zastosowanie kombinacji z użyciem cDMARD lub włączenie do prowadzonego leczenia leków biologicznych (inhibitorów TNF lub leków biologicznych nie będących inhibitorami TNF) lub tofacitinibu (w skojarzeniu z MTX lub nie) niż kontynuowanie monoterapii cDMARD (silna rekomendacja). Leki biologiczne zaleca się podawać w skojarzeniu z MTX niż w monoterapii ze względu na wyższą skuteczność. 5. Pacjentom z umiarkowaną lub wysoką aktywnością choroby utrzymującą się pomimo leczenia lekami biologicznymi – inhibitorami TNF zaleca się włączenie do leczenia jednego lub dwóch cDMARDs raczej niż kontynuowanie monoterapii inhibitorem TNF (silna rekomendacja). 6. Pacjentom z umiarkowaną lub wysoką aktywnością choroby utrzymującą się pomimo leczenia inhibitorami TNF w monoterapii zaleca się leki biologiczne nie będące inhibitorami TNF (rekomednacja warunkowa). 7. Pacjentom z umiarkowaną lub wysoką aktywnością choroby utrzymującą się pomimo stosowania leków biologicznych nie będących inhibitorami TNF zaleca się stosowanie innych leków biologicznych nie będących inhibitorami TNF (rekomednacja warunkowa). Jednakże, jeśli pacjent nie uzyskał zadowalającej odpowiedzi na leczenie kilkoma lekami biologicznymi nie będącymi inhibitorami TNF i nie otrzymywali wcześniej inhibitorów TNF rekomendowane jest leczenie nimi (rekomednacja warunkowa). 8. Pacjentom z umiarkowaną lub wysoką aktywnością choroby utrzymującą się pomimo stosowania przynajmniej jednego inhibitora TNF i przynajmniej jednego leku biologicznego nie będącego inhibitorem TNF zaleca się stosowanie innych leków biologicznych nie będących inhibitorami TNF (rekomednacja warunkowa). Jednakże, jeśli pacjent nie może być leczony lekami biologicznymi nie będącymi inhibitorami TNF, zalecany jest tofacitinib (rekomednacja warunkowa). 9. Pacjentom z umiarkowaną lub wysoką aktywnością choroby utrzymującą się pomimo stosowania przynajmniej dwóch inhibitorów TNF (stosowane kolejno, nie w skojarzeniu), zaleca się stosowanie leków biologicznych nie będących inh bitorami TNF (rekomednacja warunkowa), a następnie tofacitinibu, jeśli pacjent nie może być leczony lekami biologicznymi nie będącymi inhibitorami TNF (rekomednacja warunkowa). 10. Pacjentom z umiarkowaną lub wysoką aktywnością choroby utrzymującą się pomimo stosowania przedstawionych wyżej cDMARDs lub leków biologicznych zaleca się dodanie glikokortykoidów w niskiej dawce. 11. Pacjentom doświadczającym zaostrzenia RZS podczas leczenia cDMARD, inhibitorami TNF lub innymi lekami biologicznymi rekomenduje się włączenie glikokortykoidów (czas trwania leczenia <3 mies.), w najniższej możliwej dawce przez najkrotszy możliwy okres czasu (rekomednacja warunkowa). 12. Pacjentom z niską aktywnością choroby (ale nie w remisji), zaleca się kontynuację leczenia cDMARD, inhibitorami TNF, lekami biologicznymi innymi niż inhibitory TNF lub tofacitinibem raczej niż zaprzestanie przyjmowanego leczenia (silna rekomendacja) 13. Pacjentom z ustabilizowanym RZS w remisji rekomenduje się redukcję terapii cDMARD, inhibitorów TNF, leków biologicznych nie będących inh bitorami TNF lub tofacitin bem (rekomednacja warunkowa). 14. Pacjentom z remisją ustabilizowanej RZS nie zaleca się zaprzestania wszystkich terapii (silna rekomendacja).
<p>NICE 2016/2012 (W. Brytania)</p>	<p><i>NICE 2016 (rekomednacja dot. wszystkich dostępnych w RZS leków biologicznych)</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Leczenie RZS za pomocą biologicznych DMARD: adalimumabu, eteneraceptu, infliksymabu, cetrolizumabu pegol, golimumabu, tocilizumabu i abatacareptu w skojarzeniu z metotretksatem (MTX) jest rekomendowane, jeżeli: <ul style="list-style-type: none"> • Aktywność choroby wg. skali DAS 25 jest wyższa niż 5,1. • Nie uzyskano odpowiedzi na intesywną terapię za pomocą cDMARD (również leczenie skojarzone cDMARD). • Firmy dostarczą certolizumab pegol, golimumab, abatacept i tocilizumab z zachowaniem PAS (ang. <i>patient access schemes</i>).

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
	<p>2. Adalimumab, etanercept, certolizumab pegol or tocilizumab mogą być stosowane w ramach monoterapii u pacjentów z przeciwwskazaniami / nietolerancją MTX, jeżeli zostaną spełnione kryteria zawarte w pkt. 1.</p> <p>3. Leczenie może być kontynuowane ty ko jeżeli została uzyskana umiarkowana odpowiedź wg kryteriów EULAR w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii.</p> <p>4. Leczenie może zostać przerwane, jeżeli uzyskana odpowiedź w 6 miesiącu nie zostanie utrzymana.</p> <p>5. Leczenie powinno rozpocząć się od najtańszej technologii (biorąc pod uwagę koszt podania, dawkę i cenę za pojedynczą dawkę). Należy wziąć pod uwagę ze u poszczególnych pacjentów może to wymagać zróżnicowanego podejścia.</p> <p>6. Chorzy, u których wdrożono leczenie za pomocą ww. bDMARD przed opublikowaniem tej rekomendacji a nie spełniają jej kryteriów powinni przerwać leczenie.</p> <p><i>NICE 2012 (rekomendacja dotyczy stosowania TOC i.v.)</i> TOC i.v. w skojarzeniu z MTX jest rekomendowany jako opcja w leczeniu RZS u dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jeśli odpowiedź na leczenie DMARD była niewystarczająca i jest stosowany wg zaleceń dla inh bitorów TNF alfa opisanych w wytycznych NICE 2010b, szczególnie w zakresie rekomendacji odnośnie aktywności choroby oraz opcji leczenia lub • Jeśli odpowiedź na leczenie DMARD i na inhibitor TNF alfa była niewystarczająca, a pacjent nie może przyjmować rytuksymabu, a tocilizumab jest stosowany wg zaleceń dla inh bitorów TNF alfa opisanych w wytycznych NICE 2010a, szczególnie w zakresie rekomendacji odnośnie aktywności choroby lub jeśli odpowiedź była niewystarczająca na 1 lub więcej inhibitorów TNF alfa oraz na rytuksymab.

*DMARD (ang. Disease-Modifying Antirheumatic Drugs) leki modyfikujące przebieg choroby;

cDMARD – klasyczne (syntetyczne) leki modyfikujące przebieg choroby;

bDMARD – biologiczne DMARD w tym: inhibitory TNF (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab lub biopodobne produkty), abatacept, rytuksymab, tocilizumab oraz leki biopodobne zatwierdzone przez EMA/FDA, inhibitory IL-6, sarilumab i/lub sirukumab, jeśli zatwierdzone;

tsDMARD- inhibitory kinaz janusowych.

**poziom dowodów wg EULAR dostępne pod adresem: <http://ard.bmj.com/content/early/2014/10/02/annrheumdis-2014-206350.full>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac wystąpiono do 6 ekspertów klinicznych z prośbą o opinię. Do dnia 30 maja 2017 r. uzyskano 5 opinii, z których decyzją Prezesa AOTMiT dopuszczono do przedstawienia w AWA trzy.

Dopuszczone do AWA opinie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert		Prof. dr hab. Włodzimierz Samborski -Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii	Dr n. med. Bogdan Batko Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	<p>Leki modyfikujące: metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna, leki stosowane w ramach badań klinicznych;</p> <p>Leki biologiczne: infl ksymbab, adalimumab, etanercept, certolizumab, golimumab, tocilizumab, rytuksymab.</p>	<p>„Etanercept, infliksymab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab dożylny, rytuksymab”</p>	<p>„I linia leczenia, w tym leki z grupy DMARDs – Metotreksat (80 %) często w skojarzeniu z GKS, a w przypadku jego nietolerancji lub przeciwwskazań leflunomid lub sulfasalazyna. Pozostałe DMARD rzadko</p> <p>II linia leczenia (leczenie biologiczne po niepowodzeniu terapii DMARDs) – W pierwszej linii leczenia biologicznego najczęściej stosowane są inhibitory TNF – 70-80%. Dostępną opcją jest tocilizumab podawany dożylnie ok 20%, szczególnie przydatny u chorych z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania MTX. Bardzo rzadko rytuksymab.”</p>
Technologie medyczne które zostaną zastąpione przez wnioskowaną	<p>„Zgodnie z danymi z piśmiennictwa około 50% chorych może preferować zamiast terapii dożylniej tocilizumabem na podskórną. Niemniej jednak</p>	<p>„Tocilizumab w formie dożylniej (..) może to dotyczyć około 80% chorych otrzymujących lek w tej formie”</p>	<p>„Okolo 70-80 % pacjentów już leczonych dożylnie lekiem RoActemra wybierze formę podskórną.”</p>

technologię	decyzja co do zmiany formy podania leku z dożylną na podskórną należąc będzie również do lekarza, co może zwiększyć liczbę pacjentów, u których dojdzie do zmiany formy dożylną na podskórną do 70-80%. Wzrosnąć też może liczba pacjentów, u których tocilizumab będzie lekiem pierwszego rzutu, a którzy nie zdecydowali się na ten lek ze względu na formę podania, podobnie może być w przypadku decyzji lekarza”		
Najtańsza technologia stosowaną w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	„U ok. 70-80% chorych leczeniem najtańszym jest metotreksat. U chorych z przeciwwskazaniami lub nieskutecznością metotreksatu zastosowana jest terapia innym klasycznym lekiem modyfikującym przebieg choroby (leflunomid, sulfasalazyna, w tym również w leczeniu skojarzonym) a następnie w przypadku braku skuteczności stosuje się najtańszy inhibitor TNF-alfa”	„Biopodobny infliksymab. Lek ma inny mechanizm działania (inhibitor TNF-α) i podawany jest w formie dożylną”	„Najtańszą opcją terapeutyczną jest podawany doustnie Metotreksat (syntetyczny DMARD) stosowany w skojarzeniu z GKS.”
Technologia najskuteczniejsza stosowaną w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„Zgodnie z najnowszymi rekomendacjami EULAR najskuteczniejsze efekty terapeutyczne we wczesnym okresie RZS osiąga się po zastosowaniu metotreksatu w dawce 25-30 mg tygodniowo w połączeniu z małymi dawkami glikokortykosteroidów stosowanych najkrócej jak jest to możliwe i nie dłużej niż 6 miesięcy. W przypadku nieskuteczności metotreksatu można zastosować drugi lek z grupy klasycznych leków modyfikujących przebieg choroby (leflunomid lub sulfasalazyna), a w przypadku nieskuteczności zastosować lek biologiczny. W zaleceniach EULAR u chorych, u których istnieją złe czynniki prognostyczne w przypadku nieskuteczności metotreksatu można zastosować leczenie biologiczne. Wg zaleceń EULAR o rodzaju leku biologicznego jaki zostanie zastosowany u pacjenta decyduje lekarz. W Polsce wyznaczone są linie leczenia, zgodnie z którymi pacjent powinien być leczony”	„Wydaje się, że najskuteczniejszą technologią wśród stosowanych w podanym wskazaniu jest tocilizumab. Ma tę przewagę nad kilkoma innymi lekami biologicznymi, że można go stosować z porównywalną skutecznością w monoterapii. Danych o pewnej przewadze tocilizumabu nad inhibitorami TNF-α dostarcza badanie ADACTA”	„Leczenia zależy od postaci klinicznej aktywności choroby, stopnia zajęcia narządów wewnętrznych i chorób współistniejących. Najskuteczniejszym klasycznym lekiem modyfikującym przebieg choroby jest metotreksat. Poszczególne preparaty z grupy inhibitorów TNF (etanercept, adalimumab, infliksymab, certolizumab, golimumab) mają porównywalną skuteczność (Furst i wsp.) – jedno badanie Head to Head Adalimumab vs Certolizumab. Dotychczas opublikowano dwa badania bezpośrednio porównujące leki biologiczne o różnym mechanizmie działania (badanie ADACTA-tocilizumab (TCZ) vs adalimumab (ADA), które wykazało większą efektywność TCZ oraz drugie badanie porównujące adalimumab vs abatacept (skuteczność obu leków podobna).”

3.5. Refundowane technologie medyczne

Produkty lecznicze finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach analizowanego wskazania przedstawiono w tabeli poniżej (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.61)).

Tabela 9. Produkty lecznicze finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach analizowanego wskazania

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Odpłatność	WDŚ
Tocilizumabum	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990678259	1106.0, Tocilizumab	1 404,00	1 474,20	1 474,20	bezpłatny	0
	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909990678266		2 808,00	2 948,40	2 948,40	bezpłatny	0
	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	5909990678273		561,60	589,68	589,68	bezpłatny	0

UCZ – Urzędowa Cena Zbytu; CHB – Cena Hurtowa Brutto; WLF – Wysokość Limitu Finansowania; WDŚ – Wysokość Dopłaty Świadczeniobiorcy.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Produkt leczniczy RoActemra (tocilizumab) w postaci dożylniej (i.v.)	„(...) mając na uwadze wytyczne postępowania klinicznego, opinię ekspertów klinicznych w dziedzinie reumatologii, właściwym komparatorem dla leku RoActemra w postaci podskórnej (s.c.) będzie RoActemra w postaci dożylniej (i.v.), stanowiąca aktualną praktykę kliniczną, finansowaną ze środków publicznych. Wybór komparatora został potwierdzony przez eksperta medycznego (...). Wnioskowanie to znalazło również odzwierciedlenie w analizie weryfikacyjnej nr AOTM – OT-4351- 28/2014 oraz rekomendacji nr 236/2014 z dnia 14 listopada 2014 r gdzie wybór komparatora w postaci tocilizumabu i.v. uznano za prawidłowy, odzwierciedlający aktualną praktykę kliniczną i wskazywany przez ekspertów klinicznych jako technologia, która może być zastąpiona przez wnioskowaną interwencję.”	Zdaniem Agencji ocenianą interwencję porównano z właściwym komparatorem. Wybór komparatora zgodny jest opiniami ekspertów ankietowanych przez Agencję.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem AK wnioskodawcy była ocena efektywności klinicznej (skuteczności i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w podaniu podskórnym (s.c) w porównaniu do produktu leczniczego RoActemra w podaniu dożylnym (i.v) we wskazaniu leczenia dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o przebiegu agresywnym.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z RZS o przebiegu agresywnym, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi DMARDs, w tym terapii metotreksatem lub pacjenci leczeni lub nietolerujący dotychczasowego leczenia inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (ang. TNF) lub rytuksymabem. Komentarz wnioskodawcy: Do przeglądu włączano badania, w których populację stanowili pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie tradycyjnymi DMARDs lub i-TNF.	Populacja pacjentów z RZS nie zgodna ze wskazaniem zawartym we wniosku o refundację (proponowany program lekowy)	Populacja zgodna z wnioskiem refundacyjnym.
Interwencja	Tocilizumab w postaci podskórnej (s.c.) podawany w skojarzeniu z MTX lub w monoterapii w dawce 162 mg raz w tygodniu.	– Tocilizumab podawany w innej dawce niż zgodnie z zarejestrowaną (np. 2 razy w tygodniu), tocilizumab podawany w postaci wlewów dożylnych; – Schemat leczenia niezgodny z praktyką kliniczną	Interwencja zgodna z wnioskiem refundacyjnym
Komparatory	Tocilizumab podawany w postaci wlewu dożylnego (i.v.)	Dawkowanie inne niż zdefiniowane w CHPL	Komparator zdefiniowany prawidłowo.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> – odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR20/50/70; – remisja choroby wg wskaźnika DAS28, SDAI, CDAI, kryteriów Booleana; – ocena stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI; – ocena stanu zapalnego (CRP i OB); <ul style="list-style-type: none"> – zgony; – zdarzenia niepożądane. 	-	Punkty końcowe zdefiniowane prawidłowo. Nie oceniano wpływu interwencji na przeżycie całkowite, a ocena jakości życia stanowiła drugorzędowy punkt końcowy.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	Badania z randomizacją w schemacie grup równoległych (RCT)	<ul style="list-style-type: none"> – badania pierwotne bez randomizacji – badania przedkliniczne – publikacja w języku innym niż predefiniowane – badania w postaci abstraktów i posterów konferencyjnych, listy, komentarze 	Brak uwag.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> – włączeniu do przeglądu podlegały badania opublikowane – język publikacji: angielski, polski, niemiecki, francuski 	-	Brak uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano wyszukiwania w bazach Medline, Embase, Cochrane Library, CRD (Center for Reviews and Dissemination) składającą się z: DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects); NHS EED (NHS Economic Evaluation Database); Health Technology Assessment (HTA) Database; rejestry badań klinicznych (Clinical Trial Register, ClinicalTrials.gov); strony internetowe wybranych organizacji EULAR (The European League Against Rheumatism), ACR (American College of Rheumatology). Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 08-12.05.2014 r. (wyszukiwanie aktualizacyjne 16-18.08.2016 r.).

W opinii Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji i interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 21 kwietnia 2017 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli badanie Kivitz 2016 spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 4 publikacje opisujące 3 badania RCT:

- Badanie SUMMACTA oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tocilizumabu w podaniu podskórnym w porównaniu do tocilizumabu podawanego dożylnie (publikacje: Burmester 2014, Burmester 2016);
- Badanie BREVACTA (dodatkowa analiza bezpieczeństwa) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tocilizumabu w podaniu podskórnym w porównaniu do placebo (publikacja: Kivitz 2014);
- Badanie MUSASHI (dodatkowa analiza bezpieczeństwa) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tocilizumabu w podaniu podskórnym w porównaniu do tocilizumabu podawanego dożylnie (publikacja: Ogata 2015).

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji odnaleźli jednoramienne badanie Kivitz 2016, w którym analizowano pacjentów uprzednio leczonych w ramach badań BREVACTA i SUMMACTA

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrótna charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – badania oceniające skuteczność i /lub bezpieczeństwo stosowania tocilizumabu (TOC).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Analiza główna			
<p>SUMMACTA</p> <p>(Burmester 2014, Burmester 2016)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Hoffmann-La Roche</p>	<p>Międzynarodowe, wielośrodkowe badanie 3 fazy.</p> <p>Randomizacja: tak Zaslepienie: DB Hipoteza: non-inferiority Interwencja: TOC s.c. w dawce 162 mg podawany raz w tygodniu + PLC i.v. podawany co 4 tygodnie Komparator: TOC i.v. 8 mg/kg podawany co 4 tygodnie + PLC s.c. podawany raz w tygodniu Okres obserwacji: Faza DB - 24 tygodnie; Faza open-label- 72 tygodnie.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – pacjenci w wieku ≥ 18 lat z zdiagnozowanym RZS (≥ 6 miesięcy, wg. kryteriów ACR z 1987 r.) tj.: <ul style="list-style-type: none"> o obrzęk 4 lub więcej stawów oraz 4 lub więcej bolesnych stawów w momencie włączenia do badania; o poziom białka C reaktywnego (CRP) >10 mg/L i/lub wskaźnik OB >28 mm/h w trakcie fazy skryningu; o wcześniejsza terapia za pomocą ≥ 1 DMARDs, stosowanych w stałej dawce przez 8 tygodni poprzedzających badanie; o niewystarczająca odpowiedź na leczenie DMARDs (u powyżej 20 % pacjentów leczenie anty-TNF nie powiodło się); o przed rozpoczęciem badania należało przerwać stosowanie wszystkich biologicznych DMARD (2 tyg. lub więcej przed rozpoczęciem badania należało przerwać leczenie etanerceptem; dla infil ksymbabu, certolizumabu, golimumabu, adalimumabu okres ten wynosił 8 tyg. lub więcej przed rozpoczęciem badania). <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – inne niż RZS schorzenia reumatyczne; – aktywne infekcje, nowotwory złośliwe, zapalenie wątroby typ B lub C; – nadwrażliwość na leki biologiczne; – wcześniejsze leczenie TOC, substancjami a kalizującymi, terapii wykorzystujących deplecję komórek lub za pomocą innych leków będących w fazie badań klinicznych w przebiegu 4 tyg. poprzedzających badanie; – stosowanie gl kortykosteroidów dostawowo lub pozajelitowo mniej niż 4 tyg przed rozpoczęciem badania; – przyjęcie żywej szczepionki 4 tyg. przed rozpoczęciem badania; – gruźlica w wywiadzie. <p><u>Wcześniejsze i równoczesne terapie:</u> doustne gl kortykosteroidy (≤ 10 mg/dziennie prednizonu lub ekwiwalentu) oraz NSAID (do max. rekomendowanej dawki). Leki te były dozwolone do stosowania jedynie w przypadku, jeżeli ich dawka było stabilna przez min. 4 tyg. przed rozpoczęciem badania.</p> <p>Populacja: Do badania włączono 1262 pacjentów w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> – grupę TOC s.c. stanowiło 631 pacjentów/ populacja PP n=558 (utracono 59 pacjentów z powodu: n=30 AEs, n=11 niewystarczającej odpowiedzi na leczenie, n=5 naruszenia protokołu, n=2 utrata okresu follow-up); – grupę TOC i.v. stanowiło 631 pacjentów/ populacja PP n=537 (utracono 67 pacjentów z powodu: n=42 AEs, n=8 niewystarczającej odpowiedzi na leczenie, n=3 naruszenia protokołu, n=1 utrata okresu follow-up). 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR 20; <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Remisja choroby zgodna z kryteriami DAS28 ($<2,6$); • Odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR 50/70; • Remisja choroby wg. wskaźników SDAI, CDAI, kryteriów Booleana; <ul style="list-style-type: none"> • Ocena stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI; • Stężenie CPR i wartość OB.; <ul style="list-style-type: none"> • Zgony; • Profil bezpieczeństwa; <ul style="list-style-type: none"> • Immunogenność.






















Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania włączone do poszerzonej analizy bezpieczeństwa			
<p>BREVACTA</p> <p>(Kivitz 2014)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> F. Hoffmann-La Roche</p>	<p>Wieloośrodkowe badanie kliniczne 3 fazy</p> <p>Randomizacja: tak</p> <p>Zaślepienie: DB</p> <p>Hipoteza: superiority</p> <p>Interwencja: TOC s.c. w dawce 162 mg co 2 tyg. + DMARDs.</p> <p>Komparator: PLC s.c. co 2 tyg. + DMARDs.</p> <p>Okres obserwacji: Faza DB - 24 tygodnie; Faza open-label - 72 tygodnie</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku ≥ 18 lat z zdiagnozowanym RZS (≥ 6 miesięcy, wg. kryteriów ACR z 1987 r.); - ≥ 6 obrzękniętych stawów oraz ≥ 8 bolesnych stawów w momencie włączenia do badania; - 1 lub więcej stawów z radiograficznie potwierdzoną erozją tkanki spowodowaną RZS; - poziom CRP ≥ 10 mg/l oraz OB ≥ 28 mm/h wejściowo; - brak wystarczającej odpowiedzi na minimum 1 DMARD (u powyżej 20 % pacjentów leczenie anty-TNF nie powiodło się); - przed rozpoczęciem badania należało przerwać stosowanie wszystkich biologicznych (2 tyg. lub więcej przed rozpoczęciem badania należało przerwać leczenie etanerceptem; dla infliksymabu, certolizumabu, golimumabu, adalimumabu okres ten wynosił 8 tyg. lub więcej przed rozpoczęciem badania, stosowanie ankinry przerwane ≥ 1 tyg. przed badaniem). <p><u>Niektóre kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - inne niż RZS schorzenia reumatyczne; - aktywne infekcje, nowotwory złośliwe, zapalenie wątroby typ B lub C; - nadwrażliwość na leki biologiczne. <p><u>Wcześniejsze i równoczesne terapie:</u> Pacjenci podczas badania przyjmowali ≥ 1 DMARD w ustabilizowanych dawkach ≥ 8 tyg. przed rozpoczęciem badania oraz doustne glikokortykosteroidy (≤ 10 mg/dziennie prednizonu lub ekwiwalentu) oraz NSAID (do max. rekomendowanej dawki). Leki te były dozwolone do stosowania jedynie w przypadku, jeżeli ich dawka było stabilna przez min. 4 tyg. przed rozpoczęciem badania.</p> <p>Populacja: Ogółem 656 pacjentów (w tym TOC s.c.: n=438 ukończyło n=340; PLC s.c n=218 ukończyło n=121).</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie wg. kryteriów ACR 20. <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Remisja choroby zgodna z kryteriami DAS28 ($< 2,6$); • Odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR 50/70; • Profil bezpieczeństwa.
<p>MUSASHI</p> <p>(Ogata 2014)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Chugai Pharmaceutical Co.</p>	<p>Wieloośrodkowe badanie kliniczne 3 fazy</p> <p>Randomizacja: tak</p> <p>Zaślepienie: DB</p> <p>Hipoteza: non-inferiority</p> <p>Interwencja: TOC s.c. w dawce 162 mg podawany co 2 tyg. w monoterapii + PLC i.v. co 4 tyg.</p> <p>Komparator: TOC i.v. w dawce 8 mg/kg mc podawane co 4 tyg. w monoterapii + PLC s.c. podawany co 2 tyg.</p> <p>Okres obserwacji: 24 tygodnie</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci w wieku 20-75 lat z zdiagnozowanym RZS (≥ 6 miesięcy, wg. kryteriów ACR z 1987 r.); - pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na syntetyczne DMARDy stosowanych przez ≥ 12 tyg. (metotreksat, sulfanazylna, bucilamina, leflunomid) biologiczne DMARDy (infliksimab, etanercept, adalimumab) lub immunosupresanty (takrolimus); - ≥ 6 obrzękniętych stawów oraz ≥ 8 bolesnych stawów w momencie włączenia do badania; - poziom CRP ≥ 1 mg/dl oraz OB ≥ 30 mm/h wejściowo. <p><u>Niektóre kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - aktywna postać gruźlicy, zapalenie wątroby typu B lub C; - nadwrażliwość na leki biologiczne; - wcześniejsze leczenie TOC. <p>Populacja: Ogółem 348 pacjentów (w tym TOC s.c. n=173 i TOC i.v.: n=218).</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie wg. kryteriów ACR 20 w 24 tyg. <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Remisja choroby zgodna z kryteriami DAS28-ESR; • Odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR 50/70; • Profil bezpieczeństwa.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad oraz narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego Cochrane Collaboration. Badania jednoramienne oceniono w skali NICE.

Ocena badań RCT: SUMMACTA, BREVACTA, MUSASHI za pomocą Cochrane Collaboration oraz skali JADAD została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 13. Ocena badań RCT w skali Cochrane Collaboration oraz skali Jadad.

Domena	SUMMACTA	BREVACTA*	MUSASHI*
Cochrane Collaboration			
generowanie sekwencji losowej (błąd selekcji, ang. selection bias)	Niskie ryzyko 	Niskie ryzyko 	Niskie ryzyko 
utajenie reguły alokacji (błąd selekcji, ang. selection bias)	Niskie ryzyko 	Niskie ryzyko 	Niskie ryzyko 
zaślepienie pacjentów i personelu (błąd wykonania, ang. performance bias)	Niskie ryzyko 	Niskie ryzyko 	Niskie ryzyko 
zaślepienie osoby oceniającej punkty końcowe (błąd detekcji, ang. detection bias)	Niskie ryzyko 	Niskie ryzyko 	Niskie ryzyko 
niekompletne dane końcowe (błąd utraty, ang. attrition bias)	Niskie ryzyko 	Niskie ryzyko 	Niskie ryzyko 
selektywna prezentacja wyników (błąd raportowania, ang. reporting bias)	Niskie ryzyko 	Nieemożliwe do określenia 	Nieemożliwe do określenia 
inne źródła błędów (ang. other sources of bias)	Niskie ryzyko 	Nieemożliwe do określenia 	Nieemożliwe do określenia 
Skala JADAD (punktacja w skali od 0-5pkt)	5	4 (brak opisu metody zaślepienia)	4 (brak opisu metody zaślepienia)

*Ocena analityka Agencji wg narzędzia Cochrane Collaboration badań: BREVACTA i MUSASHI dokonana na podstawie dokumentu EMA procedura nr: EMEA/H/C/000955/X/0030

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Wykonana została narracyjna/tabelaryczna synteza danych dotyczących metodyki, populacji (z uwzględnieniem podgrup), interwencji, wyników dotyczących skuteczności (istotne klinicznie punkty końcowe) i bezpieczeństwa z uwzględnieniem parametrów statystycznych. Do oceny danych dychotomicznych obliczono parametry względne: ryzyko względne (ang. relative risk – RR) lub korzyść względną (ang. relative benefit - RB), w przypadku, gdy otrzymany wynik był istotny statystycznie obliczono parametry bezwzględne: NNT (ang. number needed to treat) lub NNH (ang. number needed to harm). Parametry względne oraz bezwzględne zostały przedstawione wraz z 95% przedziałem ufności (CI, ang. *confidence interval*) i/lub poziomem istotności. W przypadku braku zdarzenia w grupie badanej lub kontrolnej obliczono iloraz szans metoda Peto (ang. Peto odds ratio). Do oceny danych ciągłych obliczono różnicę średnich (MD, ang. *mean difference*) wraz z 95% przedziałem ufności. W zależności od dostępności danych obliczono różnicę średnich zmian końcowych lub/i różnicę średnich zmian względem wartości wyjściowych

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Fragmenty z AK wnioskodawcy:

- „Ograniczeniem niniejszej analizy jest 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). Ponadto, w ramach aktualizacji przeglądu odnaleziono publikację *Burmester 2016*, stanowiącą *extension* do badania *Burmester 2014*. Okres obserwacji w próbie klinicznej *Burmester 2016*, wynosi 97 tygodni.
- Dane dotyczące częstości występowania remisji choroby wg wskaźnika DAS 28, w subpopulacji pacjentów w zależności od masy ciała (< 60 kg, 60-100 kg i >100 kg) podczas 97 tygodni leczenia zostały odczytane z wykresu.

- Ze względu na sposób przedstawienia danych dla punktów końcowych takich jak OB oraz stężenie CRP nie przeprowadzono analizy statystycznej wyników.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Ocena jakości życia była analizowana jako drugorzędowy punkt końcowy, przy użyciu kwestionariusza HAQ-DI, który nie jest pełnowartościowym narzędziem do oceny jakości życia;
- W badaniu SUMMACTA większość drugorzędowych punktów końcowych zostało ocenionych za pomocą analizy w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania (PP), natomiast wyniki analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT) są niepełne;
- Wyniki dotyczące parametrów laboratoryjnych CRP i OB zostały przedstawione w sposób opisowy;
- Brak oceny wpływu ocenianych interwencji na przeżycie całkowite;
- Ze względu na ograniczoną wielkość badanej populacji nie jest możliwa ocena występowania rzadkich zdarzeń niepożądanych.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Brak jest badań, w których analizowano wpływ porównywanych interwencji na **przeżycie całkowite**. Ocena jakości życia była analizowana jako drugorzędowy punkt końcowy, przy użyciu kwestionariusza HAQ-DI.

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Ocena sprawności pacjenta wg HAQ-DI

Ocenę sprawności pacjenta w badaniu SUMMACTA wykonano za pomocą części kwestionariusza HAQ (*ang. Health Assessment Questionnaire.*) tzw. Indeksu upośledzenia HAQ-DI (*ang. HAQ Disability Index*). 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. Natomiast indeks HAQ-DI jest podzielony na osiem domen, 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 od 0-3 punktów, w której wyższy wynik oznacza większe trudności w wykonywaniu danej czynności. Ostateczny wynik otrzymuje się przez zsumowanie po jednej, najwyższej punktowanej, oceny w danej domenie i podzieleniu przez ilość domen. Wynik HAQ-DI plasuje się w zakresie od 0 do 3. W badaniu SUMMACTA założono, że klinicznie istotna poprawa sprawności pacjentów następuje, jeżeli wynik wg HAQ-DI zmniejszy się o $\geq 0,3$ punktu w stosunku do wartości wyjściowej. Poniższa tabela przedstawia odsetek pacjentów (dla populacji PP, *per protocol*), którzy uzyskali klinicznie istotną redukcję w punktacji HAQ-DI w poszczególnych grupach w 24 i 97 tygodniu leczenia oraz wynik porównania analizowanych interwencji.

Tabela 14. Ocena sprawności pacjenta wg. kwestionariusza HAQ-DI po 24 i 97 tygodniach leczenia; TOC s.c. vs TOC i.v. (SUMMACTA).

Punkt końcowy	Typ analizy	Faza DB (24 tyg.)						Faza open-label (72 tyg.)		
		TOC s.c. (PP: N=558)		TOC i.v. (PP: N=537)		RB* (95% CI)	Różnica % (95% CI)	TOC s.c. (PP: N=521)	TOC i.v. (PP: N=372)	RB* (95% CI)
		n* (%)	% pacjentów (95% CI)	n* (%)	% pacjentów (95% CI)			n* (%)	n* (%)	
HAQ-DI	PP	363 (65)	65 (bd)	360 (67)	67 (bd)	0,97 (0,89; 1,06)	-2,3 (-8,1; 3,4)	377 (72,4)	257 (69,1)	1,05 (0,96; 1,14)

*Obliczenia własne wnioskodawcy

W obu analizowanych okresach czasowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą przyjmującą TOC s.c. a TOC i.v. W obu analizowanych kohortach zarówno w fazie DB jak i open-label u ponad 65% pacjentów odnotowano istotną klinicznie poprawę sprawności wg kwestionariusza HAQ-DI.

Odpowiedź na leczenie wg. ACR 20/50/70

W badaniu SUMMACTA analizowano 20%, 50% i 70% poprawę zgodnie z kryteriami ACR po 24 i 97 tygodniach leczenia. Kryteria odpowiedzi na leczenie opracowane przez American College of Rheumatology (ACR) uwzględniają ocenę następujących aspektów: liczba bolesnych stawów (TJC68 *ang. Tender Joint Count*) liczba obrzękniętych stawów (SJC66 *ang. Swollen Joint Count*) oraz co najmniej 3 spośród 5 następujących wskaźników: aktywność choroby oceniana przez chorego (VAS) aktywność choroby oceniana przez lekarza (np. VAS), dolegliwości bólowe oceniane przez chorego (skala VAS), ocena stopnia niepełnosprawności przez chorego (wg. kwestionariusza HAQ), wartości wskaźników zapalenia (parametry: OB/CRP).

Wynik ACR przedstawiany jest w formie 20, 50 lub 70 procentowej poprawy i określany jest jako ACR 20, ACR 50 lub ACR 70 (np. odpowiedź na leczenie spełniająca kryteria ACR 20 oznacza, iż liczba bolesnych stawów, liczba tkliwych stawów oraz ≥ 3 z 5 powyższych wskaźników uległy poprawie o 20%). Szczegółowe wyniki dot. odpowiedzi na leczenie określonej kryteriami ACR dla populacji PP oraz populacji ITT po 24 tyg. leczenia oraz dla populacji PP po 97 tyg. leczenia przedstawia poniższa tabela.

Tabela 15. Odpowiedź na leczenie wg kryteriów ACR 20/50/70 po 24 i 97 tygodniach leczenia; TOC s.c. vs TOC i.v. (SUMMACTA).

Punkt końcowy	Typ populacji	Faza DB (24 tyg.)						Faza open-label (72 tyg.)		
		TOC s.c. (PP: N=558; ITT 631)		TOC i.v. (PP: N=537; ITT: 631)		RB* (95% CI)	Różnica % (95% CI)	TOC s.c. (PP: N=521)	TOC i.v. (PP: N=372)	RB* (95% CI)
		n* (%)	% pacjentów (95% CI)	n* (%)	% pacjentów (95% CI)			n* (%)	n* (%)	
Odpowiedź na leczenie wg. ACR										
ACR 20	PP	387 (69,4)	69,4 (65,5; 73,2)	394 (73,4)	73,4 (69,6; 77,1)	0,95 (0,88; 1,02)	-4,0 (-9,2; 1,2)	436 (83,6)	311 (83,3)	1,00 (0,94; 1,06)
	ITT	429 (68)	68 (bd.)	442 (70)	70 (bd.)	1,02 (0,94; 1,10)	-2,7 (-7,6; 2,2)	bd.	bd.	bd.
ACR 50	PP	262(47)	47 (bd.)	258 (49)	48 (bd.)	0,98 (0,86; 1,11)	-1,8 (-7,5; 4,0)	341 (65,4)	233 (62,5)	1,05 (0,95; 1,16)
	ITT	290 (46)	bd.	297 (47)	bd.	0,98 (0,87; 1,10)	bd.	bd.	bd.	bd.
ACR 70	PP	134 (24)	24 (bd.)	145 (27)	27 (bd.)	0,89 (0,73; 1,09)	-3,8 (-9,0; 1,3)	233 (44,8)	156 (42,0)	1,07 (0,92; 1,24)
	ITT	151 (24)	bd.	170 (27)	bd.	0,89 (0,73; 1,07)	bd.	bd.	bd.	bd.

*Obliczenia własne wnioskodawcy

Odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie zgodną z kryteriami ACR 20, ACR 50 i ACR 70 był porównywalny pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi zarówno w 24 jak i 97 tygodniu leczenia. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy TOC s.c a TOC i.v. w ramach odpowiedzi na leczenie. Założona hipoteza *non-inferiority* dla pierwszorzędowego punktu końcowego (ACR 20 w 24 tyg.) została spełniona, różnica procentowa pomiędzy grupami nie przekroczyła 12% w analizie dla populacji PP.

Dodatkowo w publikacji źródłowej (Burmester 2014) przedstawiono analizę post-hoc w podgrupach pacjentów o różnej masie ciała (<60 kg, 60-100 kg, >100 kg). Nie wykazano znaczących różnic w ramach oceny odpowiedzi na leczenie ACR 20/50/70 pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi w 24 tygodniu leczenia.

Remisja choroby (DAS 28, CDAI, SDAI, kryteria Booleana)

W badaniu SUMMACTA remisję choroby określano za pomocą 4 wskaźników aktywności choroby: DAS 28, CDAI, SDAI oraz kryteriów Booleana.

Ocena aktywności choroby według wskaźnika DAS 28 (*ang. Disease Activity Score*) uwzględnia liczbę obrzękniętych stawów, liczbę bolesnych stawów, ocenę stanu ogólnego (VAS). Zakres możliwych do uzyskania wartości wskaźnika wynosi od 0 do 9 punktów. Na podstawie uzyskanej punktacji, aktywność choroby interpretuje się następująco: remisja choroby (<2,6), mała aktywność choroby (2,6 – 3,2), średnia aktywność choroby (3,2 – 5,1), wysoka aktywność choroby (> 5,1). Poniższa tabela przedstawia dane dot. remisji choroby wg. wskaźnika DAS 28 w populacji ogółem.

Tabela 16. Remisja choroby wg. wskaźnika DAS 28 (<2,6) po 24 i 97 tygodniach leczenia; TOC s.c. vs TOC i.v. (SUMMACTA).

Punkt końcowy	Typ populacji	Faza DB (24 tyg.)						Faza open-label (72 tyg.)		
		TOC s.c. (PP: N=558; ITT:631)		TOC i.v. (PP: N=537; ITT: 631)		RB* (95% CI)	Różnica % (95% CI)	TOC s.c. (PP: N=521; ITT: N= 631)	TOC i.v. (PP: N=372; ITT: N= 631))	RB* (95% CI)
		n* (%)	% pacjentów (95% CI)	n* (%)	% pacjentów (95% CI)			n* (%)	n* (%)	
Remisja choroby wg. DAS 28										
DAS 28 (ogółem)	PP	212 (38)	38 (bd.)	193 (36)	37 (bd.)	1,06 (0,91; 1,23)	0,9 (5,0; 6,8)	278 (53,4)	173 (46,4)	1,15 (1,002; 1,314) **
	ITT	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	337 (53,4)	293 (46,4)	1,15 (1,03; 1,29) ***

*Obliczenia własne wnioskodawcy; **parametr NNT= 15 (95% CI: 8; 461); ***parametr NNT=15 (95% CI: 9; 69).

Podczas 24 tygodniowego okresu fazy zaślepionej nie odnotowano istotnej statystycznej różnicy pomiędzy grupami TOC i.v. a TOC s.c. w populacji PP. Natomiast w fazie otwartej dla 97 tygodnia badania oszacowany przez wnioskodawcę parametr RB wykazał istotnie wyższy odsetek pacjentów pozostających w remisji w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej zarówno w populacji PP jak i ITT (dla PP: RB =1,15 (95% CI: 1,002; 1,314) dla ITT RB=1,15 (95% CI:1,03; 1,29)). Należy dodać, że według autrów publikacji Burmester 2016 efektywność kliniczna, w tym m. in. remisja wg. DAS 28, była porównywalna dla obu porównywanych terapii w okresie od 24 do 97 tygodnia obserwacji.

W badaniu SUMMACTA została wykonana analiza w podgrupach pacjentów o różnej masie ciała (<60 kg, 60-100 kg, >100 kg). Szczegółowe dane w grupach pacjentów o różnej masie ciała zostały przedstawione poniżej.

Tabela 17. Wskaźnik remisji choroby wg DAS 28 w zależności od wagi ciała pacjentów po 24 i 97 tyg. leczenia, TOC s.c. vs TOC i.v. (SUMMACTA).

Punkt końcowy	Faza DB (24 tyg.)			Faza open-label (72 tyg.)			
	TOC s.c.	TOC i.v.	RB** (95% CI)	TOC s.c.	TOC i.v.	RB* (95% CI)	NNT* (95% CI)
	n** (%) / N	n** (%) / N		n* (%) / N	n* (%) / N		
DAS 28 (< 60 kg)	47 (39)/120	46 (39)/118	1 (0,73; 1,38)	49 (46,2)/106	41 (56,3)/73	0,83 (0,62; 1,10)	-
DAS 28 (60-100 kg)	139 (40)/347	127 (38)/333	1,05 (0,87; 1,27)	170 (55,7)/306	92 (46,2)/199	1,20 (1,003; 1,44)	11 (6; 229)
DAS 28 (>100 kg)	13 (25)/49	14 (28)/47	0,89 (0,47; 1,69)	19 (56,0)/34	9 (26,6)/34	2,11 (1,12; 3,98)	4 (2; 15)

*Obliczenia własne wnioskodawcy; dane dotyczące odsetka osób z remisją zostały odczytane z wykresu; **Obliczenia własne Agencji

W 24 tygodniu badania nie wykazano różnic pomiędzy TOC i.v. a TOC s.c. w odsetku remisji (wg. DAS 28) pacjentów w trzech podgrupach różniących się masą ciała. W fazie open-label wnioskodawca wykazał wyższy odsetek remisji w grupie TOC s.c. w 2 subpopulacjach pacjentów: pacjenci o masie ciała 60-100 kg; pacjenci o masie ciała >100 kg, różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie. Należy jednak pokreślić, że dane użyte przy oszacowaniu parametru RB zostały odczytane z wykresu.

Remisję choroby określono również za pomocą wskaźników SDAI (ang. *simplified disease activity index*), CDAI (ang. *clinical disease activity index*) uwzględniające analogiczne parametry jak w DAS 28 oraz kryteriów Booleana. Zakres możliwych wartości dla wskaźnika SDAI wynosi 0,1-86 punktów, pacjenci pozostający w remisji uzyskują ≤ 3,3 punkt. Natomiast w CDAI zakres możliwych wartości plasuje się od 0,1 do 76 punktów, remisja następuje, kiedy punktacja wynosi ≤ 2,8 punktu. Remisja choroby wg kryteriów Booleana następuje u pacjenta, jeżeli: stwierdzono ≤ 1 bolesnych i obrzękniętych stawów, parametr CRP ma wartość ≤ 1 mg/dl oraz wynik ≤ 10 w globalnej ocenie pacjenta (skala 0-100). Szczegółowe wyniki dla SDAI, CDAI i kryteriów Booleana zostały przedstawione poniżej.

Tabela 18. Remisja choroby wg CDAI, SDAI, kryteria Booleana po 24. oraz 97 tyg. leczenia; TOC s.c. vs TOC i.v. (SUMMACTA).

Punkt końcowy	Typ populacji	Faza DB (24 tyg.)			Faza open-label (72 tyg.)		
		TOC s.c. (PP: N=558)	TOC i.v. (PP: N=537)	RB* (95% CI)	TOC s.c. (PP: N=521)**	TOC i.v. (PP: N=372)**	RB* (95% CI)
		n* (%)	n* (%)		n* (%)	n* (%)	
Remisja choroby wg wskaźników SDAI, CDAI i kryteriów Booleana							
SDAI	PP	89 (16)	91 (17)	0,94 (0,72; 1,23)	bd.	bd.	bd.
CDAI	PP	78 (14)	81 (15)	0,93 (0,70; 1,24)	122 (27,2)	76 (24,1)	1,13 (0,88; 1,45)
Kryteria	PP	61 (11)	59 (11)	0,99	89 (17,1)	61 (16,4)	1,04 (0,77; 1,40)

Booleana			(0,71; 1,39)		
----------	--	--	--------------	--	--

*Obliczenia własne wnioskodawcy; ** populacja PP dla CDAI: TOC s.c. N= 448, TOC i.v. N=315

W obu analizowanych grupach terapeutycznych remisję choroby wg. SDAI, CDAI i kryteriów Booleana odnotowano u podobnego odsetka pacjentów w 24 tygodniu oraz wg. CDAI i kryteriów Booleana w 97 tygodniu. Obliczone parametry korzyści względnej (RB) nie wykazały istotności statystycznej.

Parametry laboratoryjne (stężenie CRP i OB)

W badaniu SUMMACTA jako punkty końcowe oceniano parametry laboratoryjne: stężenie białka C-reaktywnego (CRP) oraz wskaźnik opadania erytrocytów (OB) po 24 i 97 tygodniach leczenia względem wartości początkowej w populacji PP. Górna granica normy (ULN) dla CRP wynosiła 0,99 mg/dL.

W fazie zaślepionej badania w obu badanych grupach stężenie CRP spadło po pierwszej dawce TOC i utrzymywało się poniżej górnej granicy normy przez 24 tygodnie trwania fazy. Analogiczne wyniki odnotowano dla wskaźnika OB. W fazie open-label stężenie CRP utrzymywało się w granicach normy do 97 tygodnia leczenia. Średnia wartość OB w obu grupach pacjentów uległa obniżeniu podczas pierwszych 8 tygodni terapii, utrzymując się na niezmiennym poziomie podczas dalszego okresu leczenia.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa badania SUMMACTA uwzględnia następujące punkty końcowe: zdarzenia niepożądane ogółem (AEs, ang. *adverse events*), ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs, ang. *serious adverse events*), zgon, utratę pacjentów z badania wraz z uwzględnieniem przyczyny, zmiany parametrów laboratoryjnych oraz immunogenność. Analiza została przedstawiona dla populacji ITT. Poniższa tabela przedstawia dane dotyczące występowania: zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zgonów oraz utraty pacjentów z badania.

Tabela 19. Wyniki analizy bezpieczeństwa po 24. oraz 97 tyg. leczenia; TOC s.c. vs TOC i.v. (SUMMACTA).

Punkt końcowy	Faza DB (24 tyg.)					Faza open-label (72 tyg.)				
	TOC s.c. (N=631)		TOC i.v. (N=631)		RR* (95% CI)	TOC s.c. (N=631)		TOC i.v. (N=631)		RR* (95% CI)
	n (%)	I. zdarzeń na 100 pacjento-lat (95%CI) [I. zdarzeń]	n (%)	I. zdarzeń na 100 pacjento-lat (95%CI) [I. zdarzeń]		n (%)	I. zdarzeń na 100 pacjento-lat (95%CI) [I. zdarzeń]	n (%)	I. zdarzeń na 100 pacjento-lat (95%CI) [I. zdarzeń]	
AEs	481 (76,2)	602,79 (574,85; 631,73) [1747]	486 (77,0)	588,44 (560,77; 617,12) [1697]	0,99 (0,93; 1,05)	bd.	415,89 (403,42; 428,64) [4214]	bd.	408,56 (394,81; 422,66) [3336]	bd.
SAEs	29 (4,6)	11,73 (8,12; 16,39) [34]	33 (5,2)	14,91 (10,79; 20,08) [43]	0,88 (0,54; 1,43)	88 (13,95)	14,61 (12,35; 17,16) [148]	80 (12,68)	15,43 (12,85; 18,37) [126]	1,10 (0,83; 1,46)
Zgony	0	0 (0; 1,27) [0]	1	0,35 (0,01; 1,93) [1]	0,14 (0,00; 6,82)	4 (0,63)	0,39 (0,11; 1,01) [4]	4 (0,63)	0,49 (0,13; 1,25) [4]	1,00 (0,25; 3,98)
Utrata pacjentów										
Ogółem	59 (9,4)	bd.	66 (10,6)	bd.	0,85 (0,61; 1,19)	79 (15)	bd.	66 (18)	bd.	0,86 (0,64; 1,16)
Z powodu AEs	30 (4,8)	bd.	42 (6,7)	bd.	0,71 (0,45; 1,13)	35 (6,7)	bd.	21 (5,6)	bd.	1,20 (0,71; 2,03)
Z powodu niedostatecznej odp. na leczenie	11 (2)	bd.	8 (1)	bd.	1,38 (0,56; 3,40)	9 (1,7)	bd.	11 (3)	bd.	0,59 (0,25; 1,41)

*Obliczenia własne wnioskodawcy

W badaniu włączonym do analizy głównej nie raportowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi interwencjami (TOC s.c. vs TOC i.v.) w zakresie: zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zgonów czy utraty pacjentów z badania. W fazie zaślepionej odnotowano 1 przypadek zgonu w grupie TOC i.v. (który został przypisany sepsie, wywołanej bakteryjnym zapaleniem stawów) oraz brak zgonów w grupie TOC s.c. Podczas 97-tygodniowego okresu leczenia wśród pacjentów leczonych TOC s.c. odnotowano wystąpienie 4 zgonów, również 4 zgony odnotowano w grupie TOC i.v. Według autorów badania przyczyny zgonów w grupie TOC s.c. to: wstrząs, niedokrwienny udar mózgu, zakrzepica, natomiast jeden pacjent zmarł z powodu nieznanego przyczyn. W grupie TOC i.v. przyczyną zgonu wśród 4 pacjentów były: ostra niewydolność oddechowca, niedokrwienny udar mózgu, sepsa oraz idiopatyczne zwiłknięcie płuc.

W analizie bezpieczeństwa badania SUMMACTA analizowano także częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych m.in. reakcji w miejscu podania czy zakażeń. Ciężkie zdarzenia niepożądane stanowiły: ciężkie reakcje nadwrażliwości (zdefiniowano jako nadwrażliwość występująca w ciągu 24 godzin od wstrzyknięcia lub infuzji, bez uwzględnienia reakcji w miejscu iniekcji), wystąpienie ciężkiego zakażenia. Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń przedstawia tabela poniżej.

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa po 24. oraz 97 tyg. leczenia; TOC s.c. vs TOC i.v. (SUMMACTA).

Punkt końcowy	Faza DB (24 tyg.)					Faza open-label (72 tyg.)				
	TOC s.c. (N=631)		TOC i.v. (N=631)		RR* (95% CI)	TOC s.c. (N=631)		TOC i.v. (N=631)		RR* (95% CI)
	n (%)	I. zdarzeń na 100 pacjento-lat (95%CI) [I. zdarzeń]	n (%)	I. zdarzeń na 100 pacjento-lat (95%CI) [I. zdarzeń]		n (%)	I. zdarzeń na 100 pacjento-lat (95%CI) [I. zdarzeń]	n (%)	I. zdarzeń na 100 pacjento-lat (95%CI) [I. zdarzeń]	
AE										
Reakcja w miejscu iniekcji (ISR**)	64 (10,1)	57,97 (49,53; 67,43) [168]	15 (2,4)	32,59 (26,34; 39,89) [94]	4,27 (2,46; 7,40)^a	bd.	26,05 (23,01; 29,39) [264]	bd.	33,63 (27,08; 41,29) [91]	bd.
ISR: Rumień	28 (4,4)	bd.	5 (0,8)	bd.	5,60 (2,18; 14,41)[^]	33 (5,23)	bd.	5 (0,79)	bd.	6,60 (2,59; 16,8)[§]
ISR: Ból	12 (1,9)	bd.	5 (0,8)	bd.	2,40 (0,85; 6,77)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
ISR: Świąd	14 (2,2)	bd.	0	bd.	7,54 (2,63; 21,63)^{ss}	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
ISR: Krwiak	5 (0,8)	bd.	5 (0,8)	bd.	1,0 (0,29; 3,44)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Zakażenia ogółem	227 (36)	120,07 (107,79; 133,38) [348]	247 (39,1)	124,83 (112,27; 138,42) [360]	0,92 (0,8; 1,06)	399 (63,2)	108,66 (102,34; 115,27) [1101]	365 (57,8)	105,57 (98,64; 112,86) [862]	1,09 (1,00; 1,20)
Zakażenia górnych dróg oddechowych	46 (7,3)	bd.	73 (11,6)	bd.	0,63 (0,44; 0,9)^{^^}	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	91 (14,4)	bd.	30 (4,8)	bd.	3,03 (2,04; 4,51)[#]	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych	56 (8,9)	bd.	38 (6,0)	bd.	1,47 (0,99; 2,19)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	19 (3,0)	bd.	18 (2,9)	bd.	1,06 (0,56; 1,99)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Zaburzenia żołądka i jelit	11 (1,7)	bd.	9 (1,4)	bd.	1,22 (0,51; 2,93)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	4 (0,6)	bd.	7 (1,1)	bd.	0,57 (0,17; 1,94)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	5 (0,8)	bd.	5 (0,8)	bd.	1,00 (0,29; 3,44)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	4 (0,6)	bd.	4 (0,6)	bd.	1,00 (0,25; 3,98)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Zaburzenia naczyniowe	2 (0,3)	bd.	5 (0,8)	bd.	0,40 (0,08; 2,05)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Urazy, zatrucia i pow. kłania po zabiegach	4 (0,6)	bd.	2 (0,3)	bd.	2,00 (0,37; 10,88)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	4 (0,6)	bd.	1 (0,2)	bd.	4,00 (0,45; 35,69)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	4 (0,6)	bd.	1 (0,2)	bd.	4,00 (0,45; 35,69)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
SAE										
Poważne reakcje nadwrażliwości	2 (<1)	0,69 (0,08; 2,49) [2]	3 (<1)	1,04 (0,21; 3,04) [3]	0,67 (0,12; 3,88)	3 (0,48)	0,49 (0,16; 1,15) [5]	1 (0,16)	0,24 (0,03; 0,88) [2]	3,00 (0,31; 28,76)
Poważne zakażenia	9 (1,4)	3,11 (1,42; 5,89) [9]	9 (1,4)	3,47 (1,66; 6,38) [10]	1,0 (0,40; 2,50)	bd.	3,95 (2,82; 5,38) [40]	bd.	3,92 (2,68; 5,53) [32]	bd.
Nowotwory	3 (<1)	1,38 (0,38; 3,53)	1 (<1)	0,69 (0,08; 2,51) [2]	2,72 (0,38; 19,39)	bd.	0,89 (0,41; 1,69) [9]	bd.	0,73 (0,27; 1,60)	bd.

	do <50,000)						
	Stopień 4 (<25,000)	0 (0)	0 (0)	-	0	0	-
Stężenie cholesterolu z wartości początkowej <200 mg/dl do wartości nieprawidłowego wyniku	200 do <240 mg/dL	106 (16,8)	104 (16,5)	1,02 (0,80; 1,30)	76 (14,6) [^]	47 (12,6) [^]	1,14 (0,82; 1,60)
	≥240 mg/dL	44 (7,0)	26 (4,1)	1,69 (1,06; 2,71)[§]	47 (9,0) [^]	23 (6,2) [^]	1,45 (0,90; 2,33)
Stężenie cholesterolu HDL z wartości początkowej <40 mg/dl do wartości nieprawidłowego wyniku	40–60 mg/dL	20 (3,2)	24 (3,8)	0,83 (0,47; 1,49)	23 (4,4) [^]	18 (4,8) [^]	0,90 (0,50; 1,65)
	≥60 mg/dL	1 (0,2)	4 (0,6)	0,25 (0,03; 2,23)	1 (0,2) [^]	4 (1,1) [^]	0,18 (0,02; 1,57)
Stężenie cholesterolu LDL z wartości początkowej <100 mg/dl do wartości nieprawidłowego wyniku	100 do <130 mg/dL	71 (11,3)	76 (12,0)	0,93 (0,69; 1,27)	60 (11,5) [#]	36 (9,7) [#]	1,16 (0,79; 1,71)
	130 do <160 mg/dL	25 (4,0)	13 (2,1)	1,92 (0,99; 3,72)	28 (5,4) [#]	15 (4,0) [#]	1,30 (0,71; 2,39)
	≥160 mg/dL	5 (0,8)	5 (0,8)	1,00 (0,29; 3,44)	8 (1,5) [#]	6 (1,6) [#]	0,93 (0,33; 2,65)
Stężenie trójglicerydów z wartości początkowej < 150 mg/dl do wartości nieprawidłowego wyniku	150–500 mg/dL	117 (18,5)	97 (15,4)	1,21 (0,94; 1,54)	¹¹² (421,5) ^{^^}	58 (15,6) ^{^^}	1,36 (1,02; 1,81)^{ss}
	500 mg/dL	1 (0,2)	0	7,39 (0,15; 372,38)	0 ^{^^}	0 ^{^^}	-

*Obliczenia własne wnioskodawcy; [^] l. pacjentów w grupach: TOC s.c. N=471, TOC i.v. N =333; [#] l. pacjentów w grupach: TOC s.c. N=470; TPC i.v. N=327; ^{^^} l. pacjentów w grupach: TOC s.c. N=471, TOC i.v. N =332; ^{**}NNH= 15 (95% CI: 9; 100); [^]17 (10; 50); ^{ss}NNH=20 (95% CI: 11;155); [§] NNH=34(95% CI: 19; 302) ^{ss} NNH=16 (95% CI: 9;143)

Częstość występowania zwiększonej aktywności ALAT>3 ULN, zwiększonej liczby neutrofilii (stopnia 1: 1500 do <LLN); stężenia cholesterolu ≥240 mg/dL była znamienne większa w grupie TOC s.c. niż w grupie TOC i.v. po 24 tygodniach leczenia. Obliczone dla tych parametrów laboratoryjnych ryzyka względne wykazały znamienność statystyczną wyników na korzyść TOC i.v. Odsetek pacjentów z obniżoną liczbą płytek krwi oraz liczbą neutrofilii był najwyższy dla 1 stopnia toksyczności, nie odnotowano istotnej różnicy pomiędzy grupami w przypadku liczby płytek krwi podczas leczenia w fazie zaślepienia.

Podczas 97-tygodniowego okresu leczenia odnotowano istotne statystycznie różnice w częstości występowania liczby neutrofilii: stopień 2 (1000 do <1500) oraz stężenia trójglicerydów zawierającego się w zakresie od 150-500 mg/dL. Obliczone ryzyka względne wykazały istotną statystycznie przewagę terapii TOC i.v. w porównaniu z leczeniem TOC s.c. W przypadku pozostałych ocenianych punktów końcowych nie wykazano istotności statystycznej wyników.

Immunogenność

W badaniu SUMMACTA u 5 (0,8%) pacjentów w każdej grupie terapeutycznej po 24 tygodniach badania stwierdzono przeciwciała anti-TOC. U żadnego z pacjentów z poważną reakcją nadwrażliwości nie rozwinęły się przeciwciała anti-TOC. Jeden pacjent z grupy TOC s.c., u którego wystąpiły przeciwciała anti-TOC doświadczył reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Żaden z pacjentów, u którego wykryto przeciwciała przeciwko TOC nie wycofał się z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie lub utraty skuteczności. Nie zaobserwowano wpływu przeciwciał na farmakokinetykę TOC.

W fazie otwartej u 1,6% pacjentów w grupie TOC s.c. oraz 1,1% pacjentów w grupie TOC i.v. stwierdzono przeciwciała anti-TOC. Nie zaobserwowano korelacji pomiędzy występowaniem przeciwciał anti-TOC a występowaniem odpowiedzi na leczenie oraz zdarzeniami niepożądanymi. U 2 pacjentów z grupy TOC i.v. z przeciwciałami anti-TOC wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Żaden z pacjentów, u którego wykryto przeciwciała przeciwko TOC nie wycofał się z powodu utraty skuteczności.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Do dodatkowej analizy bezpieczeństwa wnioskodawca włączył 2 badania RCT: BREVACTA i MUSASHI, które stanowiły randomizowane badania kliniczne, podwójnie zaślepienie, w których porównywano efektywność kliniczną TOC s.c. w dawce 162 mg podawany co 2 tygodnie z PLC podawanym podskórnym (BREVACTA) oraz TOC i.v. w dawce 8 mg/kg m.c. co 4 tygodnie (MUSASHI). Obie próby kliniczne nie zostały uwzględnione w analizie głównej oceniającej skuteczność ze względu na schemat dawkowania TOC s.c. (podanie co 2 tyg.), który jest niezgodny z dawkowaniem opisanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego we wnioskowanym wskazaniu: TOC s.c. w dawce 162 mg podawany raz w tygodniu. Szczegółowa charakterystyka badań BREVACTA i MUSASHI została przedstawiona w rozdziale 4.1.3.1. niniejszej AWA. W ramach dodatkowej

analizy bezpieczeństwa opisano również jednoramienne badanie Kivitz 2016, do którego włączono pacjentów uprzednio leczonych w ramach badań SUMMACTA i BREVACTA.

BREVACTA

W badaniu BREVACTA częstość występowania zdarzeń niepożądanych oceniono po 24 tygodniach leczenia TOC s.c. (162 mg co 2 tygodnie) w skojarzeniu z DMARD w porównaniu do PLC s.c.+ DMARD. Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa dostępne w publikacji opisującej badanie.

Tabela 22. Profil bezpieczeństwa (BREVACTA).

Punkt końcowy		TOC s.c. (N=437)	PLC s.c. (N=218)	RR* (95% CI)
AEs ogółem	I. zdarzeń	716	217	nd.
	n (%)	274 (62,7)	126 (57,8)	1,08 (0,95; 1,24)
SAEs ogółem	I. zdarzeń	25	12	nd.
	n (%)	20 (4,6)	8 (3,7)	1,25 (0,56; 2,79)
Zgony	n (%)	3 (<1)	0	4,5 (0,41; 49,82)**
Nowotwory	I. zdarzeń	3	0	nd.
Infekcje	I. zdarzeń	167	78	nd.
	n (%)	131 (30,0)	61 (28,0)	1,07 (0,83; 1,38)
Ciężkie infekcje	I. zdarzeń	12	9 (2,1)	nd.
	n (%)	9 (2,1)	4 (1,8)	1,12 (0,35; 3,6)
Ciężkie reakcje nadwrażliwości	n (%)	0	0	nd.
ISR ogółem	I. zdarzeń	35	9	nd.
	n (%)	31 (7,1)	9 (4,1)	1,72 (0,83; 3,54)
ISR: ból	n (%)	11 (2,5)	5 (2,3)	1,1 (0,39; 3,12)
ISR: rumień	n (%)	10 (2,3)	1 (0,5)	4,99 (0,64; 38,72)
ISR: krwihak	n (%)	5 (1,1)	3 (1,4)	0,83 (0,2; 3,45)
ISR: świąd	n (%)	3 (0,7)	0 (0)	4,5 (0,41; 49,82)**

*Obliczenia własne Agencji, ** obliczone metodą peto OR

W niniejszym badaniu zdarzeń niepożądanych doświadczyło 62,7% pacjentów w grupie TOC s.c. oraz 57,8% pacjentów w grupie PLC. Odnotowano 3 zgony w grupie TOC s.c., (przyczyną śmierci, według autorów badania, 2 pacjentów była sepsa, natomiast 1 pacjent zmarł w wyniku ciężkiej infekcji dolnych dróg oddechowych). W grupie TOC s.c. wystąpiły również 3 przypadki nowotworów (rak podstawnokomórkowy, gruczolak trzustki, rak nerki). Niepożądane reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ISR) częściej występowały w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej, jednak wszystkie ISR były o nasileniu łagodnym i nie wymagały przerwania leczenia czy wycofania pacjenta z badania. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TOC s.c. vs PLC.

MUSASHI

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w badaniu MUSASHI została przeprowadzona po 24 tygodniach (faza RCT) oraz po 108 tygodniach (84 tyg. faza open-label). W fazie randomizowanej pacjenci przyjmowali TOC s.c. lub TOC i.v. natomiast w fazie open-label wszyscy pacjenci przyjmowali TOC s.c. Szczegółowe wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tabela 23. Profil bezpieczeństwa (MUSASHI).

Punkt końcowy		Faza RCT (24 tyg.)			Faza open-label (108 tyg.)
		TOC s.c. (N=173)	TOC i.v. (N=173)	RR (95% CI)	TOC s.c. (N=333)
AEs ogółem	n (%)	154 (89)	157 (90,8)	0,98 (0,91; 1,05)	bd.
SAEs ogółem	n (%)	13 (7,5)	10 (5,8)	1,30 (0,59; 2,86)	108**
Zgony	n (%)	0	0	nd.	1 / 319 (0,31)
AE					
Infekcje	n (%)	72 (41,6)	78 (45,1)	0,92 (0,73; 1,17)	30/346 (8,7)
Infekcje górnych dróg oddechowych	n (%)	bd.	bd.	bd.	bd. (21,1)
Zapalenie nosogardzieli	n (%)	31 (17,9)	36 (20,8)	0,86 (0,56; 1,33)	bd. (46,5)
ISR: Ogółem	n (%)	21 (12,1)	9 (5,2)	2,33 (1,10; 4,95)	44 (13,2)
ISR: Rumień	n (%)	16 (9,2)	5 (2,9)	3,2 (1,2; 8,54)	32 (9,6)
ISR: krwihak	n (%)	bd.	bd.	bd.	7 (2,1)
ISR: świąd	n (%)	bd.	bd.	bd.	8 (2,4)
ISR: obrzęk	n (%)	bd.	bd.	bd.	5 (1,5)
SIR / IRR	n (%)	6 (3,5)	12 (6,9)	0,5 (0,19; 1,3)	16 (4,8)
SAE					

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	n (%)	2 (1,2)	5 (2,9)	0,40 (0,08; 2,03)	30 /346 (8,7)
Nowotwory	n (%)	1 (0,59)	bd.	bd.	4**
Zaburzenia układu nerwowego	n (%)	1 (0,59)	bd.	bd.	bd.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	n (%)	2 (1,16)	bd.	bd.	6/639 (0,9)*
Zaburzenia naczyniowe	n (%)	1 (0,59)	bd.	bd.	bd.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	n (%)	2/173 (1,16)	bd.	bd.	17/639 (2,7)*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	n (%)	1/173 (0,59)	bd.	bd.	bd.
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	n (%)	4/173 (2,31)	bd.	bd.	9/639 (1,4)*
Zaburzenia żołądka i jelit	n (%)	4 (2,31)	bd.	bd.	14/639 (2,2)*
Reakcja anafilaktyczna	n (%)	bd.	1 (0,6)	bd.	0

*n(%) pacjentolat w odniesieniu do łącznej ekspozycji pacjentolat wynoszącej 639,0; **liczba zdarzeń

W badaniu MUSASHI wystąpił jeden przypadek zgonu (według autorów badania z powodu nowotworu żołądka) w okresie obserwacji wynoszącym 108 tygodni. W ciągu 24 tygodni fazy RCT zdarzenia niepożądane wystąpiły u 89,0% pacjentów (154 z 173) z grupy TOC s.c. oraz u 90,8% pacjentów (157 z 173), a ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 7,5% pacjentów (13 z 173) z grupy TOC s.c. i 5,8% (10 z 173) pacjentów z grupy TOC i.v. Najczęstszym AE w obu grupach terapeutycznych były infekcje. W fazie RCT wśród pacjentów leczonych TOC s.c. odnotowano wyższą niż wśród pacjentów leczonych TOC i.v. częstość występowania reakcji w miejscu iniekcji ogółem oraz w dla rumienia. Uzyskane wyniki są istotnie statystycznie na korzyść pacjentów leczonych TOC i.v. Wszystkie zdarzenia niepożądane związane z wystąpieniem reakcji w miejscu iniekcji (ISR) występowały w stopniu łagodnym oraz nie prowadziły do wycofania pacjentów z leczenia.

Kivitz 2016

Publikacja Kivitz 2016 opisywała jednoramienne badanie kliniczne (ocena wg. skali NICE wyniosła 7 na 8 punktów co oznacza, że badanie cechuje się wysoką wiarygodnością), prowadzone w warunkach próby otwartej (open label) trwającej do 84 tygodni. W badaniu analizowano efektywność kliniczną tocilizumabu podawanego podskórnie w następujących grupach terapeutycznych: TOC s.c., stosowany raz na tydzień (TOC s.c. qw) [grupa I]; TOC s.c., stosowany dwa razy w tygodniu (TOC s.c. q2w) [grupa II]; TOC s.c. ogółem (TOC s.c. qw + q2w) [grupa III]. Do badania zakwalifikowano pacjentów ≥ 18 roku życia, u których rozpoznano RZS (choroba trwająca ≥ 6 miesięcy, rozpoznanie zgodnie z kryteriami ACR z 1987 r.). W badaniu uczestniczyli pacjenci, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na terapię ≥ 1 lekiem z grupy DMARD (u max. 20% pacjentów dozwolone było występowanie niedostatecznej odpowiedzi na ≥ 1 terapię anty-TNF). Pacjenci badania Kivitz 2016 byli uprzednio leczeni w ramach badań BREVACTA oraz SUMMACTA.

Tabela 24. Profil bezpieczeństwa (Kivitz 2016).

Punkt końcowy		TOC s.c. qw (N/ PY: 173/211,6)	TOC s.c. (qw+q2w) * (N/ PY: 217/251,3)
AEs ogółem	n (%)	146 (84,4)	179 (82,5)
	AEs na 100 PY (95% CI)	388,1 (362,0; 415,5)	379,7 (356,0; 404,5)
AEs prowadzące do wycofania pacjentów z badania	n (%)	14 (8,1)	16 (7,4)
SAE ogółem	n (%)	19 (11,0)	23 (10,6)
	AEs na 100 PY (95% CI)	14,2 (9,6; 20,2)	14,7 (10,4; 20,3)
SAE prowadzące do wycofania pacjentów z badania	n (%)	7 (4,0)	9 (4,1)
Utrata pacjentów z badania ogółem	n (%)	29 (16,8)	34 (15,7)
Utrata pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych	n (%)	12 (6,9)	13 (6,0)
Najczęstsze AEs			
Infekcje górnych dróg oddechowych	n (%)	bd.	bd. (19,8)
Zapalenie zatok	n (%)	bd.	bd. (11,1)
Zapalenie nosogardzieli	n (%)	bd.	bd. (10,1)
Reakcje w miejscu iniekcji			
ISR Ogółem	Liczba zdarzeń	28	29
Reakcje nadwrażliwości	n (%)	6 (3,47)	6 (2,76)
SAE			
Ciężkie infekcje	Liczba zdarzeń	8	11
	AEs na 100 PY (95% CI)	3,8 (1,6; 7,5)	4,4 (2,2; 7,8)

Udar	Liczba zdarzeń	5	5
Ciężkie krwawienia	Liczba zdarzeń	0	1
Perforacja żołądka i jelit			
Choroba uchyłkowa jelita z przedziurawieniem	Liczba zdarzeń	1	1
Wrzód żołądka z przedziurawieniem	Liczba zdarzeń	1	1
Nowotwory			
Rak podstawnokomórkowy	Liczba zdarzeń	0	1
Endometrialny mięsak podścieliskowy macicy	Liczba zdarzeń	1	1

*qw – podanie TOC raz w tygodniu; q2w podanie TOC raz na 2 tygodnie

Podczas terapii TOC s.c. nie raportowano przypadków zgonu. Wśród pacjentów leczonych TOC s.c. qw udział w badaniu przerwało 16,8% pacjentów ogółem oraz 6,9% pacjentów utracono z powodu zdarzeń niepożądanych. W przypadku 84,4% pacjentów odnotowano wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego (821 zdarzeń). Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (TOC s.c. qw + TOC s.c. q2w) należały: infekcje górnych dróg oddechowych (19,8%), zapalenie zatok (11,1%), jak również zapalenie nosogardzieli (10,1%). Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 11% pacjentów leczonych TOC s.c. qw (30 zdarzeń). Liczba zdarzeń przypadająca na 100 pacjento-lat wynosi 14,2 (95% CI: 9,6; 20,2). Do najczęściej występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych (TOC s.c. qw + TOC s.c. q2w) należały: infekcje (3,7%), zaburzenia układu nerwowego (2,3%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (1,8%). Częstość występowania ciężkich infekcji wyrażona jako liczba zdarzeń przypadająca na 100 pacjento-lat wynosi 3,8 (95% CI: 1,6; 7,5).

Wśród pacjentów leczonych TOC raz w tygodniu, obserwowano 28 reakcji w miejscu iniekcji (zdarzenie wystąpiło u 5 pacjentów). Immunogenność TOC s.c. jest niska (<1%) i nie jest związana z występowaniem ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Parametry laboratoryjne (Kivitz 2016)

Zastosowanie terapii TOC s.c. qw związane jest ze zwiększoną aktywnością ALT oraz AST, przekraczającą górną granicę normy u odpowiednio 43% pacjentów dla ALT i 28,8% pacjentów dla AST. Częstość występowania neutropenii oraz trombocytopenii w stopniu III/IV wynosiła kolejno; 12,7% oraz 0,6%. Leczenie TOC s.c. nieznacznie wpływa na stężenie cholesterolu oraz trójglicerydów wśród pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Tabela 25. Działania niepożądane występujące u chorych na RZS otrzymujących tocilizumab w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem lub innymi lekami DMARD w okresach badań kontrolowanych z podwójnie ślepą próbą.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia, Neutropenia	Częste
Zaburzenia endokrynologiczne	Niedoczynność tarczycy	Niezbyt częste
Zaburzenia narządu wzroku	Zapalenie spojówek	Częste
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka	Częste
	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wrzód żołądka	Niezbyt częste
Zaburzenia ogólnoustrojowe i odczyn w miejscu podania leku	Obrzęki obwodowe, reakcje nadwrażliwości, reakcja w miejscu wstrzyknięcia	Częste
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Niezbyt częste
	Zapalenie podskórnej tkanki łącznej, zapalenie płuc, opryszczka wargowa, półpasiec	Częste
	Zapalenie uchyłków jelita	Bardzo częste
Badania laboratoryjne	Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, zwiększenie masy ciała, zwiększenie bilirubiny całkowitej	Częste
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipercholesterolemia	Bardzo częste
	Hipertrójglicerydemia	Niezbyt częste
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zawroty głowy	Częste
Zaburzenia nerek	Kamica nerkowa	Niezbyt częste

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i Śródpiersia	Kaszel, duszność	Częste
Zaburzenia w obrębie skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, świąd, pokrzywka	Częste
Zaburzenia naczyń	Nadciśnienie	Częste

*Częstości zdarzeń określano według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/10000$)

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL RoActemra

Zakażenia

U pacjentów otrzymujących leki immunosupresyjne, w tym produkt RoActemra, zgłaszano ciężkie zakażenia, niekiedy zakończone zgonem. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem RoActemra u pacjentów z czynnym zakażeniem. Jeśli w trakcie leczenia rozwinie się u pacjenta ciężkie zakażenie, podawanie produktu RoActemra należy przerwać do czasu opanowania zakażenia. Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności przy podejmowaniu decyzji o zastosowaniu leczenia produktem RoActemra u pacjentów z nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub przewlekłymi zakażeniami bądź z chorobami współistniejącymi (np. zapalenie uchyłków jelita, cukrzyca oraz choroba śródmiąższowa płuc), które mogą predysponować do zakażeń. Zalecane jest zachowanie szczególnej czujności w celu odpowiednio wczesnego wykrycia ciężkiego zakażenia u chorych na RZS, uMIZS lub wMIZS o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, gdyż dolegliwości i objawy kliniczne ostrego zapalenia mogą być słabiej wyrażone, co jest związane ze stłumieniem reakcji ostrej fazy. Oceniając pacjenta pod względem możliwości wystąpienia zakażenia, należy rozważyć działanie tocilizumabu na białko C-reaktywne (CRP), granulocyty obojętne oraz dolegliwości i objawy zakażenia. Pacjentów należy poinstruować, aby w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów wskazujących na zakażenie niezwłocznie zgłosili się do lekarza w celu szybkiej oceny stanu klinicznego i zastosowania właściwego leczenia.

Gruźlica

Chorzy na RZS przed rozpoczęciem podawania produktu RoActemra, podobnie jak w przypadku innych terapii biologicznych powinni zostać poddani badaniom przesiewowym w kierunku występowania utajonej gruźlicy (TB). U pacjentów z utajoną gruźlicą powinni zostać przed rozpoczęciem podawania produktu RoActemra poddani standardowej terapii przeciwprątkowej. Lekarze powinni pamiętać o ryzyku fałszywie ujemnych wyników tuberkulinowego testu skórniego oraz testu gamma interferonowego wykonywanego na podstawie badania krwi, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z upośledzeniem odporności. Pacjentów należy poinstruować, aby zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się w czasie leczenia produktem RoActemra lub po jego zakończeniu objawów wskazujących na zakażenie gruźlicą (np. uporczywy kaszel, wyniszczenie/utrata masy ciała, stan podgorączkowy).

Reaktywacja zakażenia wirusowego

W trakcie leczenia biologicznego chorych na RZS zgłaszano przypadki reaktywacji zakażenia wirusowego (np. wirusem zapalenia wątroby typu B). Do badań klinicznych z tocilizumabem nie włączano pacjentów, którzy w badaniach przesiewowych mieli dodatni wynik testu w kierunku wirusowego zapalenia wątroby.

Powikłania zapalenia uchyłków jelita

Niezbyt często zgłaszano przypadki perforacji uchyłków jako powikłanie zapalenia uchyłków po zastosowaniu produktu RoActemra u chorych na RZS. Należy zachować szczególną ostrożność przy stosowaniu produktu RoActemra u pacjentów z owrzodzeniem jelita lub zapaleniem uchyłków w wywiadzie. Pacjenci zgłaszający się z objawami klinicznymi wskazującymi na powikłane zapalenie uchyłków, takimi jak: ból brzucha, krwotok i (lub) niewyjaśniona zmiana w rytmie wypróżnień z towarzyszącą gorączką powinni zostać poddani natychmiastowej ocenie klinicznej pod kątem wczesnego wykrycia zapalenia uchyłków, które może prowadzić do perforacji przewodu pokarmowego.

Reakcje nadwrażliwości

Zgłaszano występowanie ciężkich reakcji alergicznych, w tym anafilaksji, w związku ze stosowaniem produktu RoActemra. Takie reakcje mogą mieć cięższy przebieg i potencjalnie kończyć się zgonem w przypadku pacjentów, u których wystąpiły reakcje nadwrażliwości podczas wcześniejszego leczenia tocilizumabem, nawet w przypadku zastosowania premedykacji z użyciem leków steroidowych i przeciwhistaminowych. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji nadwrażliwości podawanie produktu RoActemra należy natychmiast przerwać, rozpocząć odpowiednie leczenie i zrezygnować ze stosowania tocilizumabu.

Czynna choroba wątroby i upośledzenie czynności wątroby

W trakcie leczenia produktem RoActemra, zwłaszcza gdy jest on podawany równocześnie z metotreksatem, może dojść do zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych. Dlatego też należy zachować szczególną ostrożność, rozważając leczenie u pacjentów z czynną chorobą wątroby lub zaburzoną czynnością wątroby.

Zwiększenie aktywności transaminaz wątrobowych

W badaniach klinicznych w trakcie leczenia produktem RoActemra zgłaszano często przejściowe lub okresowe zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych o nasileniu łagodnym i umiarkowanym, bez progresji do uszkodzenia wątroby. Obserwowano częstsze przypadki zwiększenia aktywności enzymów, gdy równocześnie z produktem RoActemra podawano leki potencjalnie hepatotoksyczne (np. metotreksat-MTX). W przypadku wskazań klinicznych należy rozważyć wykonanie innych badań oceniających czynność wątroby, w tym oznaczenie stężenia bilirubiny. Należy zachować szczególną ostrożność, rozważając rozpoczęcie leczenia produktem RoActemra u pacjentów ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AIAT) lub asparaginianowej (AspAT) $> 1,5 \times$ GGN (górną granicą normy). Nie zaleca się leczenia produktem RoActemra

pacjentów z aktywnością AIAT lub AspAT przekraczającą $> 5 \times$ GGN. U chorych na RZS aktywność AIAT i AspAT należy kontrolować co 4 do 8 tygodni przez pierwsze 6 miesięcy leczenia, a następnie co 12 tygodni. W przypadkach zwiększenia aktywności AIAT lub AspAT $> 3-5 \times$ GGN należy przerwać leczenie lekiem RoActemra.

Zaburzenia hematologiczne

W trakcie stosowania leczenia skojarzonego tocilizumabem w dawce 8 mg/kg mc. z metotreksatem odnotowano obniżenie liczby granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi (patrz punkt 4.8). Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia neutropenii u pacjentów uprzednio leczonych inhibitorem TNF. U pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej produktu RoActemra, nie zaleca się rozpoczynania leczenia, jeśli bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ANC) jest niższa od $2 \times 10^9/l$. Należy zachować ostrożność, rozważając rozpoczęcie leczenia produktem RoActemra u pacjentów, u których występuje niska liczba płytek krwi (tj. liczba płytek krwi poniżej $100 \times 10^3/\mu l$). Nie zaleca się kontynuacji leczenia w przypadku pacjentów z ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ lub liczbą płytek krwi $< 50 \times 10^3/\mu l$. Ciężka neutropenia może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ciężkich zakażeń, chociaż w badaniach klinicznych produktu RoActemra dotychczas nie stwierdzono jasnego związku pomiędzy zmniejszeniem liczby granulocytów obojętnochłonnych a występowaniem ciężkich zakażeń. U chorych na RZS liczbę granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi należy kontrolować od 4 do 8 tygodnia po rozpoczęciu leczenia, a następnie zgodnie z zasadami praktyki klinicznej.

Parametry gospodarki lipidowej

U chorych leczonych tocilizumabem obserwowano zwiększone wartości parametrów gospodarki lipidowej, takich jak stężenie cholesterolu całkowitego, frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL), frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL) oraz trójglicerydów. U większości pacjentów nie stwierdzono zwiększenia wskaźników aterogennych, a podwyższone stężenia cholesterolu całkowitego odpowiadały na leczenie lekami obniżającymi stężenie lipidów. U chorych na RZS ocenę parametrów lipidowych należy wykonywać 4–8 tygodni po rozpoczęciu leczenia produktem RoActemra. W dalszym postępowaniu z pacjentami należy kierować się przyjętymi lokalnie wytycznymi klinicznymi dotyczącymi leczenia hiperlipidemii.

Zaburzenia neurologiczne

Lekarze powinni być szczególnie wyczuleni na objawy mogące wskazywać na świeżo powstałe ośrodkowe zaburzenia demielinizacyjne. W chwili obecnej nie jest znana zdolność produktu RoActemra do powodowania ośrodkowej demielinizacji.

Nowotwór złośliwy

U chorych na RZS istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. Immunomodulujące produkty lecznicze mogą zwiększać ryzyko występowania nowotworów złośliwych.

Szczepienia ochronne

Z uwagi na brak danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa nie należy podawać szczepionek żywych i żywych o osłabionej zjadliwości podczas leczenia produktem RoActemra. W randomizowanym badaniu otwartym, dorośli chorzy na RZS leczeni produktem RoActemra i metotreksatem (MTX) uzyskali skuteczną odpowiedź na szczepienie 23-walentną polisacharydową szczepionką przeciw pneumokokom oraz szczepionką tężca, co było porównywalne do odpowiedzi obserwowanej u pacjentów leczonych tylko MTX. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia produktem RoActemra u wszystkich pacjentów uzupełnić

wszystkie ewentualne braki w realizacji programu immunizacji, zgodnie z aktualnymi wytycznymi. Przerwa między podaniem żywych szczepionek a rozpoczęciem leczenia produktem RoActemra powinna być zgodna z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień w odniesieniu do stosowania środków immunosupresyjnych.

Ryzyko sercowo-naczyniowe

U chorych na RZS istnieje zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i w ramach standardowej opieki medycznej należy u nich opanować czynniki ryzyka (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię).

Ostrzeżenia i komunikaty

EMA

Do dnia 24.05.2017 r. na stronie internetowej European Medicines Agency (EMA) nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa.

FDA

Odnaleziono dokument FDA „*BLA 125276 and BLA 125472 ACTEMRA (tocilizumab) risk evaluation and mitigation strategy (REMS)*” oraz aktualizację tego dokumentu opublikowaną we wrześniu 2016, 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 anafilaktycznych; choroby wątroby lub zaburzeń czynności wątroby; parametrów laboratoryjnych (zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, zmniejszenie liczby płytek krwi, zwiększenie parametrów lipidowych we krwi); nowotworów; zaburzeń demielinizacyjnych. Wszystkie ww. zagrożenia związane z zastosowaniem leku *Actemra* pokrywały się z działaniami niepożądanymi uwzględnionymi w ChPL produktu RoActemra.

URPLWMIPIB

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIPIB) 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.

4.3. Komentarz Agencji

W toku przeszukiwań medycznych baz danych wnioskodawca nie zidentyfikował żadnych przeglądów systematycznych.

Wniosek końcowy AK wnioskodawcy:

„Na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego literatury można stwierdzić, iż terapia tocilizumabem w dawce 162 mg podawanym w postaci podskórnej raz w tygodniu wykazuje porównywalną skuteczność do tocilizumabu podawanego w dawce 8 mg/kg w postaci wlewu dożylnego, w leczeniu pacjentów z RZS w zakresie głównego punktu końcowego (hipoteza *non inferiority* została wykazana). Uzyskane wyniki wskazują, iż terapia TOC s.c. skutecznie zmniejsza aktywność choroby wg kryteriów ACR20/50/70 po 24 i 97 tygodniach leczenia.

Leczenie TOC s.c. przyczynia się do remisji choroby według: wskaźnika DAS28 (<2,6), skali SDAI (≤3,3), skali CDAI (≤2,8) oraz kryteriów Booleana, jak również poprawy sprawności fizycznej według kwestionariusza HAQ-DI w obu analizowanych okresach obserwacji.

Należy zaznaczyć, iż na podstawie wyników fazy *extension* badania *SUMMACTA* wykazano przewagę kliniczną tocilizumabu s.c. nad tocilizumabem w postaci dożylną. Korzyść względna dla remisji choroby wg DAS 28 w populacji ogółem podczas długiej, 97 tyg. terapii jest istotna statystycznie na korzyść pacjentów leczonych tocilizumabem w postaci podskórnej. Ponadto, korzyści względne wystąpienia remisji choroby wg DAS 28 podczas możliwie najdłuższego okresu leczenia tj. 97 tygodni, w subpopulacjach pacjentów o masie ciała wynoszącej 60-100 kg oraz >100 kg są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych TOC s.c.

Tocilizumab w postaci podskórnej jest lekiem dobrze tolerowanym przez analizowaną populację pacjentów. Wśród pacjentów leczonych TOC s.c. odnotowano niższą niż w grupie TOC i.v. częstość występowania zakażeń ogółem oraz zakażeń górnych dróg oddechowych. Obliczone ryzyko względne dla zakażeń górnych

dróg oddechowych było istotnie statystycznie mniejsze w grupie stosującej TOC s.c. Zastosowanie terapii TOC i.v. związane było z niższą niż w grupie TOC s.c. częstością występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych oraz reakcji w miejscu iniekcji. Należy jednak podkreślić, iż wszystkie zdarzenia niepożądane związane z wystąpieniem reakcji w miejscu iniekcji (ISR) występowały w stopniu łagodnym (stopień I lub II) oraz nie powodowały zmian w dawkowaniu leków lub nie prowadziły do wycofania pacjentów z leczenia. W związku z powyższym należy wnioskować o zbliżonym profilu bezpieczeństwa porównywanych interwencji.”

Podsumowanie Analityków AOTMiT:

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno randomizowane badanie kliniczne SUMMACTA oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tocilizumabu w postaci podskórnej (TOC s.c.) w porównaniu do tocilizumabu w postaci dożylniej (TOC i.v.) w leczeniu pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. W dodatkowej analizie bezpieczeństwa przedstawiono wyniki 2 badań RCT BREVACTA oraz MUSASHI, w których dawka TOC s.c nie była zgodna z wnioskowaną. W ramach uzupełnień wnioskodawca przedstawił także wyniki badania jednoramiennego Kivitz 2016, w którym analizie poddano pacjentów wcześniej leczonych w ramach badań SUMMACTA i BREVACTA.

Brak jest badań, w których analizowano wpływ porównywanych interwencji na przeżycie całkowite, a jakość życia była analizowana jako drugorzędowy punkt końcowy, przy wykorzystaniu kwestionariusz HAQ-DI.

Analiza skuteczności klinicznej: Stosowanie TOC s.c. w leczeniu pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wykazały zbliżony efekt terapeutyczny do TOC i.v. W badaniu SUMMACTA analizowana w ramach pierwszorzędowego punktu końcowego odpowiedź na leczenie zgodna z kryteriami ACR 20 nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami podczas 24 tyg. fazy zaślepionej jak i po 72 tygodniach fazy otwartej. Wskaźnik odpowiedzi na leczenie ACR 50 i ACR 70 również był porównywalny pomiędzy analizowanymi interwencjami, przeprowadzona analiza statystyczna dla punktów tych końcowych nie wykazała znamienności statystycznej wyników.

Ocena poprawy sprawności według kwestionariusza HAQ-DI w obu analizowanych okresach czasowych nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą przyjmującą TOC s.c. a TOC i.v. W obu analizowanych kohortach zarówno w fazie zaślepionej jak i otwartej u ponad 65% pacjentów odnotowano istotną klinicznie poprawę sprawności.

W badaniu SUMMACTA remisję choroby określano za pomocą 4 wskaźników aktywności choroby: DAS 28, CDAI, SDAI oraz kryteriów Booleana. Ocena w skali DAS 28 przeprowadzona w fazie zaślepionej nie wykazała istotnej statystycznej różnicy pomiędzy grupami TOC i.v. a TOC s.c. w populacji PP. Natomiast w fazie otwartej dla 97 tygodnia badania oszacowany przez wnioskodawcę parametr RB wykazał istotnie wyższy odsetek pacjentów pozostających w remisji w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej zarówno w populacji PP jak i ITT (dla PP: RB =1,15 (95% CI: 1,002; 1,314) dla ITT RB=1,15 (95% CI:1,03; 1,29)). Wykonana ocena w skali DAS 28 w podgrupach pacjentów o różnej masie ciała (<60 kg, 60-100 kg, >100 kg) w fazie open-label wykazała wyższy odsetek remisji w grupie TOC s.c. w 2 subpopulacjach pacjentów: pacjenci o masie ciała 60-100 kg; pacjenci o masie ciała >100 kg, różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie. Należy jednak podkreślić, że dane użyte przy oszacowaniu parametru RB użyto danych odczytanych z wykresu. Według autrów publikacji Burmester 2016 efektywność kliniczna, w tym m. in. remisja wg. DAS 28, była porównywalna dla obu porównywanych terapii w okresie od 24 do 97 tygodnia obserwacji.

Przeprowadzona ocena według pozostałych wskaźników remisji tj. CDAI, SDAI oraz kryteriów Booleana w obu analizowanych grupach terapeutycznych wskazywała na wystąpienie remisji choroby u podobnego odsetka pacjentów w 24 tygodniu oraz wg. CDAI i kryteriów Booleana w 97 tygodniu. Obliczone parametry korzyści względnej (RB) nie wykazały istotności statystycznej.

Parametry laboratoryjne CRP, OB: W fazie zaślepionej badania w obu badanych grupach stężenie CRP spadło po pierwszej dawce TOC i utrzymywało się poniżej górnej granicy normy przez 24 tygodnie trwania fazy. Analogiczne wyniki odnotowano dla wskaźnika OB. W fazie open-label stężenie CRP utrzymywało w granicach normy do 97 tygodnia leczenia. Średnia wartość OB w obu grupach pacjentów uległa obniżeniu podczas pierwszych 8 tygodni terapii, utrzymując się na niezmiennym poziomie podczas dalszego okresu leczenia.

Analiza bezpieczeństwa: W badaniu włączonym do analizy głównej nie raportowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi interwencjami (TOC s.c. vs TOC i.v.) w zakresie: zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zgonów czy utraty pacjentów z badania.

W fazie zaślepionej odnotowano 1 przypadek zgonu w grupie TOC i.v. (który według autorów badania został przypisany sepsie wywołanej bakteryjnym zapaleniem stawów) oraz brak zgonów w grupie TOC s.c. Podczas 97-tygodniowego okresu leczenia wśród pacjentów leczonych TOC s.c. odnotowano wystąpienie 4 zgonów, również 4 zgony odnotowano w grupie TOC i.v. Według autorów badania przyczyny zgonów w grupie TOC s.c.

to: wstrząs, niedokrwienny udaru mózgu, zakrzepica, natomiast jeden pacjent zmarł z powodu nieznanych przyczyn. W grupie TOC i.v. przyczyną zgonu wśród 4 pacjentów były: ostra niewydolność oddechowa, niedokrwienny udar mózgu, sepsa oraz idiopatyczne zwiłknienie płuc.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami po 24 i 97 tygodniach leczenia. W fazie trwającej 24 tygodnie odnotowano 2 przypadki wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości w grupie TOC s.c. i 3 przypadki w grupie TOC i.v., trzech pacjentów z powodu poważnej reakcji nadwrażliwości zostało wycofanych z udziału w badaniu (TOC s.c.: n=2; TOC i.v.: n=1), nie wykazano różnic IS pomiędzy grupami TOC s.c. a TOC i.v. Podczas fazy otwartej również nie odnotowano różnic pomiędzy grupami w częstości występowania SAE. Odsetek pacjentów z nowotworami w obu analizowanych grupach terapeutycznych wyniósł mniej niż 1% w 24 tyg. badania. W grupie TOC s.c. odnotowano 2 nowotwory piersi i 1 nowotwór mózgu, natomiast w grupie TOC i.v. zdiagnozowano raka kolczystokomórkowego skóry. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym były zakażenia. W przypadku zakażeń górnych dróg oddechowych zaobserwowano IS przewagę TOC s.c. po 24 tygodniach leczenia. Natomiast w fazie przedłużonej częstość zakażeń ogółem była wyższa u pacjentów przyjmujących TOC i.v. niż TOC s.c., obliczony parametr ryzyka względnego plasował się na granicy istotności statystycznej (RR=1,09 (95% CI 1,00;1,20); p=0,051). W fazie zaślepionej ryzyko względne (RR) dla reakcji nadwrażliwości (ISR) ogółem (RR=4,27 (95% CI: 2,46;7,40)), rumienia (RR=5,60 (95% CI: 2,18;14,41) i iloraz szans oszacowany za pomocą metody Peto dla świądu (OR=7,54 (95% CI: 2,63; 21,63) wykazały znamienność statystyczną na niekorzyść TOC s.c. Po 97 tygodniach odnotowano istotnie wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły przypadki ISR w grupie TOC s.c. niż TOC i.v. (RR= 6,60 (95% CI: 2,59; 16,80), NNH=25 (95% CI: 20; 50)). Wśród pacjentów leczonych TOC s.c. odnotowano więcej przypadków zakażeń i zarażeń pasożytniczych w porównaniu do grupy otrzymującej TOC i.v. (RR 3,03 (2,04; 4,51)).

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa:

BREVACTA: zdarzenia niepożądane wystąpiły u 62,7% pacjentów w grupie TOC s.c. oraz 57,8% pacjentów w grupie PLC. Odnotowano 3 zgony w grupie TOC s.c., (według autorów badania przyczyną śmierci 2 pacjentów była sepsa, natomiast 1 pacjent zmarł w wyniku ciężkiej infekcji dolnych dróg oddechowych).

W grupie TOC s.c. wystąpiły również 3 przypadki nowotworów (rak podstawnokomórkowy, gruczolak trzustki, rak nerki), natomiast w grupie placebo nie odnotowano żadnego przypadku nowotworu.

Niepożądane reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ISR) częściej występowały w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej, jednak wszystkie ISR były o nasileniu łagodnym i nie wymagały przerwania leczenia czy wycofania pacjenta z badania. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TOC s.c. vs PLC.

MUSASHI: w badaniu wystąpił jeden przypadek zgonu (według autorów badania z powodu nowotworu żołądka) w okresie obserwacji wynoszącym 108 tygodni. W ciągu 24 tygodni fazy RCT zdarzenia niepożądane wystąpiły u 89,0% pacjentów (154 z 173) z grupy TOC s.c. oraz u 90,8% pacjentów (157 z 173), a ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 7,5% pacjentów (13 z 173) z grupy TOC s.c. i 5,8% (10 z 173) pacjentów z grupy TOC i.v. Najczęstszym AE w obu grupach terapeutycznych były infekcje. W fazie RCT wśród pacjentów leczonych TOC s.c. odnotowano wyższą niż wśród pacjentów leczonych TOC i.v. częstość występowania reakcji w miejscu iniekcji ogółem oraz w dla rumienia. Uzyskane wyniki są istotnie statystycznie na korzyść pacjentów leczonych TOC i.v. Wszystkie zdarzenia niepożądane związane z wystąpieniem reakcji w miejscu iniekcji (ISR) występowały w stopniu łagodnym oraz nie prowadziły do wycofania pacjentów z leczenia.

Kivitz 2016: Podczas terapii TOC s.c. nie raportowano przypadków zgonu. Wśród pacjentów leczonych TOC s.c. qw udział w badaniu przerwało 16,8% pacjentów ogółem oraz 6,9% pacjentów utracono z powodu zdarzeń niepożądanych. W przypadku 84,4% pacjentów odnotowano wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego (821 zdarzeń). Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (TOC s.c. qw + TOC s.c. q2w) należały: infekcje górnych dróg oddechowych (19,8%), zapalenie zatok (11,1%), jak również zapalenie nosogardzieli (10,1%). Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 11% pacjentów leczonych TOC s.c. qw (30 zdarzeń) Liczba zdarzeń przypadająca na 100 pacjento-lat wynosi 14,2 (95% CI: 9,6; 20,2). Do najczęściej występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych (TOC s.c. qw + TOC s.c. q2w) należały: infekcje (3,7%), zaburzenia układu nerwowego (2,3%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (1,8%). Częstość występowania ciężkich infekcji wyrażona jako liczba zdarzeń przypadająca na 100 pacjento-lat wynosi 3,8 (95% CI: 1,6; 7,5). Wśród pacjentów leczonych TOC raz w tygodniu, obserwowano 28 reakcji w miejscu infekcji (zdarzenie wystąpiło u 5 pacjentów). Immunogenność TOC s.c. jest niska (<1%) i nie jest związana z występowaniem ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest oparcie wnioskowania na małej ilości dowodów naukowych, odnaleziono tylko jedno badanie randomizowane SUMMACTA porównujące wnioskowaną technologię

z komparatorem (TOC s.c. vs TOC i.v.). W badaniu nie przedstawiono wyników analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT) dla wszystkich istotnych klinicznie punktów końcowych, wyniki najczęściej były przedstawiane za pomocą analizy w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania (PP) co ogranicza ich wiarygodność. W analizie nie badano wpływu badanych interwencji na przeżycie a jakość życia była analizowana jako drugorzędowy punkt końcowy, przy pomocy kwestionariusza HAQ-DI.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest przeprowadzenie oceny opłacalności stosowania produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) podawanego podskórnie (TOC s.c.) stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) lub w monoterapii w leczeniu 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 (DMARD), w tym metotreksat (MTX) lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (TNF) lub rytuksymabem (RTX), w ramach programu lekowego B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”.

Populacja

Populację docelową stanowią osoby dorosłe z czynnym RZS o przebiegu agresywnym, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby, w tym metotreksat lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu, kwalifikujące się do leczenia w ramach programu lekowego B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” poszerzonego o możliwość terapii TOC s.c.

Ponadto zgodnie z aktualnym oraz proponowanym opisem programu lekowego do terapii tocilizumabem kwalifikują się w szczególnych przypadkach pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych rytuksymabem: po uzyskaniu indywidualnej zgody Zespołu Koordynującego zawierającej uzasadnienie pozytywnej kwalifikacji, określenie czasu, jaki musi upłynąć od ostatniego podania rytuksymabu oraz określenie niezbędnych badań, które muszą być wykonane przed podaniem pierwszej dawki tocilizumabu. Zgodnie z AE wnioskodawcy „W oparciu o opinie ekspertów AOTMiT około 1% pacjentów (po uzyskaniu indywidualnej zgody Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych) jest leczonych inhibitorem TNF lub tocilizumabem po niepowodzeniu terapii rytuksymabem (...) docelowa populacja pacjentów, w której miałby być stosowany tocilizumab s.c. zawiera się w populacji pacjentów zdefiniowanej w obowiązującym obecnie oraz wnioskowanym programie lekowym”.

Interwencja

Ocenianą interwencją jest produkt leczniczy RoActemra (tocilizumab) w dawce 162 mg podawanej podskórnie raz w tygodniu (TOC s.c.).

Komparator

Produkt leczniczy RoActemra (tocilizumab) w postaci wlewów dożylnych (TOC i.v.) w dawce 8 mg na kg masy ciała, raz na 4 tygodnie.

Zgodnie z AE wnioskodawcy: „(...) inhibitory czynnika martwicy nowotworu (anty TNF) są lekami o innym mechanizmie działania, niż tocilizumab (anty IL6) i nie mogą być traktowane jako zamienniki, w szczególności infliksymab. Pomimo iż, inhibitory TNF oraz rytuksymab znajdują się w tym samym programie lekowym wraz z tocilizumabem stosowanym dożylnie, nie stanowią one właściwego komparatora dla ocenianej interwencji. Inhibitory TNF oraz rytuksymab charakteryzują się odmiennym mechanizmem działania niż przeciwciało monoklonalne blokujące receptor dla IL-6, jak również innymi kryteriami kwalifikacji pacjentów do programu lekowego (rytuksymab).”

Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów (CMA).

Należy zwrócić uwagę, że w ramach wariantu analizy wrażliwości uwzględniono różnicę w odsetkach remisji DAS28 poprzez wprowadzenie w modelu w ramieniu TOC s.c. korekty prawdopodobieństwa wycofania z leczenia, a co za tym idzie wariant ten stanowi analizę kosztów użyteczności (CUA).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Ze względu na sposób finansowania tocilizumabu (w ramach programu lekowego, więc bezpłatnie dla pacjenta) wyniki z obu perspektyw są do siebie bardzo zbliżone, a jedyne różnice wynikają z różnych, w zależności od przyjętej perspektywy, kosztów metotreksatu.

Horizont czasowy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Dyskontowanie

Przyjęto 5% stopę dyskontową dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Koszty

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie: koszt leków (TOC s.c., TOC i.v., metotreksat), koszty związane z realizacją programu lekowego (kwalifikacja do programu lekowego, podanie leków, diagnostyka i monitorowanie). Uwzględniono również koszty leczenia działań niepożądanych, koszty zależne od stanu zdrowia pacjenta oraz koszty opieki paliatywnej, lecz zgodnie z założeniem o braku różnic pod względem efektywności klinicznej koszty te nie stanowią kosztów różniących.

Wnioskowany lek ma być dostępny w ramach programu lekowego, więc bezpłatnie dla pacjenta, w ramach istniejącej grupy limitowej - 1106.0, *Tocilizumab*. Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka.

Model

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z wykorzystaniem modelu Markowa bazującego na wynikach badania randomizowanego SUMMACTA porównującego efektywność kliniczną tocilizumabu s.c. z tocilizumabem i.v. w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie DMARDs i/lub TNF. W celu przeprowadzenia obliczeń wnioskodawca wykonał model obliczeniowy w aplikacji TreeAge. Ocena efektywności terapii w badaniu SUMMACTA prowadzona była w oparciu o kryteria Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (ACR). W badaniu poddano jedynie ocenie uzyskanie remisji choroby wg wskaźnika aktywności choroby DAS28 (<2,6) dla 24 oraz 97 tygodni obserwacji oraz SDAI tylko dla 24 tygodni obserwacji. Z tego względu konieczne było zastosowanie w modelu kryteriów ACR, zamiast obowiązujących w warunkach polskich kryteriów Europejskiej Ligi do Walki z Chorobami Reumatycznymi (EULAR), posługującymi się wartościami DAS, DAS28 oraz SDAI.

- Zgodnie z wynikami analizy klinicznej pomiędzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi odsetek odpowiedzi na leczenie zgodnie z ACR20, ACR50 i ACR70 był porównywalny, zarówno podczas 24, jak również 97 tygodni leczenia.
- Remisję choroby odnotowano u podobnego odsetka pacjentów wg CDAI, SDAI i kryteriów Booleana zarówno podczas 24, jak również 97 tygodni leczenia. Obliczone korzyści względne (RB) nie wykazują istotności statystycznej.
- Obliczona korzyść względna dla remisji choroby wg DAS28 w populacji ogółem podczas długiej 97 tygodniowej terapii wynosi 1,15 (95% CI: 1,002; 1,314); $p=0,047$ i jest istotna statystycznie na korzyść pacjentów leczonych tocilizumabem w postaci podskórnej. Dodatkowo, obliczone korzyści względne wystąpienia remisji choroby wg DAS 28 podczas możliwie najdłuższego okresu leczenia (tj. 97 tygodni), w subpopulacjach pacjentów o masie ciała wynoszącej 60-100 kg oraz >100 kg są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych TOC s.c.

Autorzy analizy ekonomicznej wnioskodawcy w modelu przeprowadzili porównywanie dwóch strategii terapeutycznych:

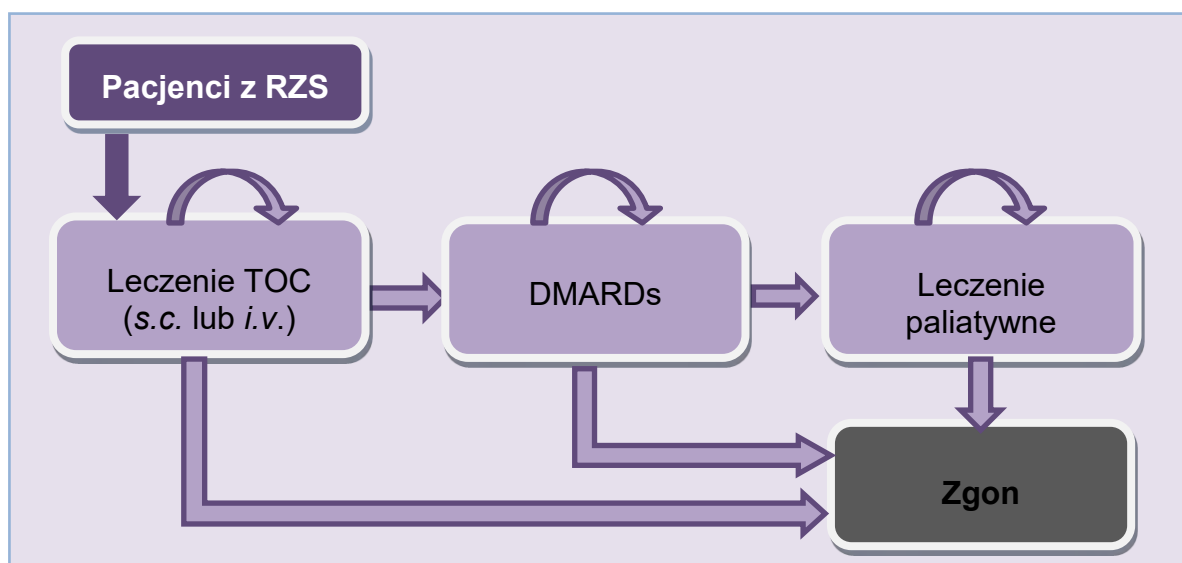
- Tocilizumab w postaci podskórnej w skojarzeniu z metotreksatem (u części pacjentów) oraz sekwencja kolejnych rzutów hipotetycznych **DMARD** (TOC s.c.);
- Tocilizumab w postaci dożylniej w skojarzeniu z metotreksatem (u części pacjentów) oraz sekwencja kolejnych rzutów hipotetycznych **DMARD** (TOC i.v.).

Długość jednego cyklu w modelu ustalono na poziomie 24 tygodni. Okres ten jest zgodny z okresem, po którym oceniano odpowiedź na leczenie w badaniach klinicznych oraz jest zgodny z okresem, po którym w dłuższym horyzoncie monitoruje się wyniki terapii (co każde 180 dni). W wykorzystanym modelu uwzględniono następujące stany:

- **Leczenie TOC** – leczenie tocilizumabem (z podziałem na okres pierwszych 6 miesięcy leczenia oraz kolejne półroczne okresy w przypadku kontynuacji terapii) – pacjent otrzymuje terapię tocilizumabem s.c. lub i.v. łącznie z metotreksatem, do momentu wycofania z terapii biologicznej (m.in. z powodu osiągnięcia remisji lub niskiej aktywności choroby) lub zgonu;
- **DMARDs** (z podziałem na okres pierwszych 6 miesięcy leczenia nowym DMARD w sekwencji oraz kolejne półroczne okresy terapii) – chory otrzymuje standardową farmakoterapię składającą się z kolejnych rzutów leczenia DMARD. Założono sekwencję trzech hipotetycznych DMARD (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;
- **Leczenie paliatywne** – po niepowodzeniu leczenia trzema kolejnymi DMARD następuje przejście do tego stanu;
- **Zgon** – stan pochłaniający.

W celu uwzględnienia zróżnicowania w charakterystyce wyjściowej populacji (m.in. pod względem wieku, płci, wyjściowej wartości HAQ), skonstruowany model opiera się na symulacji indywidualnej metodą Monte Carlo. W ramach symulacji przeprowadzono 10 000 „prób” symulujących naturalny przebieg choroby u indywidualnego pacjenta z określoną (losowo) na starcie charakterystyką wyjściową uwzględniającą podstawowe czynniki ryzyka.

Poniżej przedstawiono schemat wykorzystanego w niniejszej analizie modelu farmakoekonomicznego.



Ryc.1. Schemat modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.

Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości oceniono wpływ zmiany następujących zmiennych w modelu na wyniki analizy (wariant I to wyniki analizy podstawowej):

- I. Analiza podstawowa
- II. Masa ciała pacjentów zgodna z badaniem SUMMACTA – 73,82 kg (SD=18,99 kg);
- III. Identyfikacja odsetek pacjentów (80,60% w TOC s.c. oraz TOC i.v.) stosujących metotreksat;
- IV. Każdorazowe podanie TOC s.c. w ramach wizyty ambulatoryjnej związanej z wykonaniem programu lekowego;
- V. Czas trwania leczenia tocilizumabem w ramach programu lekowego na poziomie 18 miesięcy;
- VI. Dyskontowanie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych;
- VII. Horyzont czasowy zgodny z badaniem SUMMACTA – 2 lata;
- VIII. Uwzględnienie remisji w skali DAS28 w modelu.

Ograniczenia analizy

Zgodnie z AE wnioskodawcy:

„Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z wykorzystaniem modelu Markowa bazującego na wynikach badania randomizowanego porównującego efektywność kliniczną tocilizumabu s.c. z tocilizumabem i.v. w leczeniu dorosłych pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie DMARDs i/lub TNF. Obie postacie podawane były w skojarzeniu z lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs). Model stanowi pewne uproszczenie rzeczywistości i w sposób przybliżony prognozuje rozwój RZS. Niniejsza analiza posiada pewne ograniczenia, z których należy zdawać sobie sprawę podczas interpretacji wyników:

- Ocena efektywności terapii w badaniu SUMMACTA prowadzona jest w oparciu o kryteria Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (ACR) (w badaniu poddano jedynie ocenie uzyskanie remisji choroby wg wskaźnika aktywności choroby DAS28 (<2,6) dla 24 oraz 97 tygodni obserwacji oraz SDAI tylko dla 24 tygodni obserwacji (...)). Z tego względu konieczne było zastosowanie w modelu kryteriów ACR, zamiast obowiązujących w warunkach polskich kryteriów Europejskiej Ligi do Walki z chorobami Reumatycznymi (EULAR), posługujących się wartościami DAS, DAS28 oraz SDAI. Brak jest jednak dobrych danych dotyczących prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR.
 - Zgodnie z wynikami analizy klinicznej pomiędzy analizowanymi opcjami terapeutycznymi odsetek odpowiedzi na leczenie zgodnie z ACR20, ACR50 i ACR70 był porównywalny, zarówno podczas 24, jak również 97 tygodni leczenia.
 - Ponadto u podobnego odsetka pacjentów odnotowano remisję choroby wg CDAI, SDAI i kryteriów Booleana zarówno podczas 24, jak również 97 tygodni leczenia. Obliczone korzyści względne (RB) nie wykazują istotności statystycznej.
 - Natomiast obliczona korzyść względna dla remisji choroby wg DAS28 w populacji ogółem podczas dłuższej 97 tygodniowej terapii wynosi 1,15 (95% CI: 1,002; 1,314); $p=0,047$ i jest istotna statystycznie na korzyść pacjentów leczonych tocilizumabem w postaci podskórnej. Dodatkowo, obliczone korzyści względne wystąpienia remisji choroby wg DAS 28 podczas możliwie najdłuższego okresu leczenia (tj. 97 tygodni), w subpopulacjach pacjentów o masie ciała wynoszącej 60-100 kg oraz >100 kg są istotne statystycznie na korzyść pacjentów leczonych TOC s.c.
- Na podstawie powyższych danych analogicznie, jak autorzy pierwotnej wersji raportu zdecydowano się na podejście wysoce konserwatywne zakładające (pomimo istotnych statystycznie wyników w zakresie uzyskania remisji DAS28 na korzyść pacjentów leczonych tocilizumabem w postaci podskórnej (...)) brak różnic w efektach zdrowotnych, tym samym zastosowano analizę minimalizacji kosztów (ang. Cost Minimization Analysis, CMA).
- Powyższe założenie jest jednym z podstawowych ograniczeń niniejszej analizy ekonomicznej, gdyż potencjalnie w przypadku rozpatrzenia różnic w zakresie uzyskiwania odpowiedzi na terapię interwencja (TOC s.c.) mogłaby stać się terapią dominującą (tj. opcja tańsza oraz bardziej skuteczna) względem komparatora (TOC i.v.) (...).
- Analiza efektów zdrowotnych, rozważanych w niniejszym opracowaniu opierała się na wynikach jednego badania klinicznego. 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 postacią podskórna.
- 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.”

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Poniżej wyszczególniono założenia wykorzystane przez autorów niniejszej analizy ekonomicznej:

Poniżej przedstawiono dokonane przez autorów modelu założenia, umożliwiające przeprowadzenie analizy:

- Skonstruowany model przebiegu RZS opiera się na symulacji indywidualnej metodą Monte Carlo, w ramach której przeprowadzono 10 000 „prób” symulujących naturalny przebieg choroby u indywidualnego pacjenta z określoną (losowo) na starcie charakterystyką wyjściową uwzględniającą podstawowe czynniki ryzyka.
- W analizie podstawowej przyjęto dożywni horyzont czasowy zgodny z oczekiwanym przeżyciem chorych. Długość jednego cyklu w modelu ustalono na poziomie 24 tygodni. W celu uwzględnienia faktu, że dane zdarzenie wystąpić może w każdym punkcie czasowym danego cyklu użyto korekty połowy cyklu.
- Uwzględniono dyskontowanie kosztów i efektów na poziomie odpowiednio 5% i 3,5% w skali roku.
- Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi DMARD lub DMARD i TNF.
- 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.).
- Polskie dane kosztowe w modelu obejmują koszty tocilizumabu (sc / iv), koszty metotreksatu, pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego (kwalifikacji do leczenia, podania leku, diagnostyki i monitorowania), koszty zależne od stanu zdrowia (obejmujące koszty hipotetycznych DMARDs, leczenia towarzyszącego (np. NLPZ), zabiegów specjalistycznych, pobytu w szpitalu, wizyt ambulatoryjnych i domowych oraz rehabilitacji) oraz koszty opieki paliatywnej.
- Koszty w ramieniu hipotetycznych DMARD (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 proponowanego projektu programu lekowego oraz aktualnie obowiązującego programu lekowego *B.33 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)*.
- 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 tego parametru 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 Gomperta i Weibulla. Parametry α i β dla tocilizumabu określono na podstawie badania długoterminowego Genovese 2013, dla hipotetycznych DMARD 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 DMARD (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 2014 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).

W poniższej tabeli zestawiono parametry wykorzystane przez autorów AE wnioskodawcy.

Tabela 26. Zestawienie parametrów modelu AE wnioskodawcy

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej NFZ* [PLN]	Wartość w analizie wrażliwości NFZ* [PLN]	Komentarz /uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Parametry kosztowe			
Koszt jednostkowy tocilizumabu s.c. [PLN/mg]		Nie dotyczy	Obliczono zgodnie z proponowaną przez wnioskodawcę ceną zbytu netto oraz wnioskowanym instrumentem dzielenia ryzyka
Koszt jednostkowy tocilizumabu i.v. [PLN/mg]	7,3710 (bez RSS) /	Nie dotyczy	Obliczono zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ oraz obowiązującym instrumentem dzielenia ryzyka
Koszty metotreksatu/tydzień	0,87 z perspektywy NFZ oraz 1,94 z perspektywy wspólnej	Nie dotyczy	Oszacowano zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ
Koszty kwalifikacji do programu lekowego	325,00	Nie dotyczy	Wyznaczono zgodnie z obowiązującym zarządzeniem Prezesa NFZ oraz średnia ceną punktu rozliczeniowego
Koszty diagnostyki i monitorowania/rok	748,80	Nie dotyczy	Wyznaczono zgodnie z obowiązującym zarządzeniem Prezesa NFZ oraz średnia ceną punktu rozliczeniowego
Koszty podania TOC s.c. /cykl	208,00 (wizyta w ambulatorium raz na trzy miesiące)	Rozważono hipotetyczny wariant podawania leku co tydzień w ramach wizyt ambulatoryjnych.	Sytuacja w przypadku pacjenta wymagającego pomocy przy każdym podaniu leku
Koszty podania TOC i.v. /cykl	2 808,00 (każde podanie w ramach hospitalizacji)	Nie dotyczy	Wyznaczono zgodnie z obowiązującym zarządzeniem Prezesa NFZ oraz średnia ceną punktu rozliczeniowego
Koszty zależne od stanu zdrowia (uśrednione koszty DMARD w zależności od HAQ)	Koszt całkowity = $4\ 263,56 - 1\ 653,90 \times \text{HAQ}^3 + 6\ 398,72 \times \text{HAQ}^2 - 4\ 577,30 \times \text{HAQ}$	Nie dotyczy	Z uwagi na konserwatywne założenie o braku różnic w efektach terapeutycznych pomiędzy TOC s.c. oraz TOC i.v., <u>koszt zależny od stanu zdrowia nie stanowi kosztów różniących</u> , stad nie zdecydowano się na arbitralne przyjmowanie odmiennych wartości.
Koszty opieki paliatywnej	Koszt całkowity = $4\ 263,56 - 1\ 653,90 \times 3^3 + 6\ 398,72 \times 3^2 - 4\ 577,30 \times 3$	Nie dotyczy	Z uwagi na konserwatywne założenie o braku różnic w efektach terapeutycznych pomiędzy TOC s.c. oraz TOC i.v., <u>koszt opieki paliatywnej nie stanowi kosztów różniących</u> , stad nie zdecydowano się na arbitralne przyjmowanie odmiennych wartości.
Parametry dotyczące skuteczności / prawdopodobieństwa zdarzeń			
Odpowiedź ACR TOC (20, 50, 70)	(0,69; 0,47; 0,26)	Nie dotyczy	Z uwagi na przyjęcie konserwatywnego założenia o braku różnic pomiędzy rozważanymi opcjami terapeutycznymi parametry dotyczące skuteczności są identyczne w obu ramionach w modelu CMA (TOC s.c. oraz TOC i.v.).
Odpowiedź ACR DMARDs (20, 50, 70)	(0,45; 0,23; 0,11)	Nie dotyczy	
Zmiana HAQ (brak ACR20; ACR20; ACR50; ACR 70)	(-0,12; -0,42; -0,67; -0,94)	Nie dotyczy	
Progresja HAQ TOC	-0,0088	Nie dotyczy	Parametr <u>nieróżniący</u> pomiędzy interwencjami, stad przyjęcie odmiennych wartości nie wpływa na zmianę wnioskowania.
Progresja HAQ DMARDs	0,00	Nie dotyczy	Z uwagi na przyjęcie konserwatywnego założenia o braku różnic pomiędzy rozważanymi opcjami terapeutycznymi parametry dotyczące skuteczności są identyczne w obu ramionach w modelu CMA (TOC s.c. oraz TOC i.v.), stad analogicznie jak autorzy pierwotnej wersji raportu
Progresja HAQ leczenie paliatywne	0,03/cykl	Nie dotyczy	
Wycofanie z leczenia TOC	rozkład Gomperta (parametr $\alpha=0,10$; parametr $\beta=0,01$)	Nie dotyczy	

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej NFZ* [PLN]	Wartość w analizie wrażliwości NFZ* [PLN]	Komentarz /uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Odsetek wycofań z powodu braku skuteczności TOC	4,3%	Nie dotyczy	nie zdecydowano się na rozpatrywanie zmiany poszczególnych parametrów. Wyjątek stanowi parametr „Wycofanie z leczenia TOC” – w ramach wariantu analizy wrażliwości uwzględniono wskaźnik remisji DAS28 poprzez wprowadzenie w modelu w ramieniu TOC s.c. korekty prawdopodobieństwa wycofania z leczenia
Odsetek wycofań z powodu działań niepożądanych TOC	16%	Nie dotyczy	
Wycofanie z leczenia DMARDs	rozkład Weibulla (parametr skali=2,68; parametr kształtu 0,80)	Nie dotyczy	
Odsetek wycofań z powodu braku skuteczności DMARDs	33%	Nie dotyczy	
Odsetek pacjentów stosujących metotreksat	79,7% w grupie TOC s.c. oraz 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
Użyteczności stanów zdrowia			
Użyteczność	$0,82 - 0,11x \text{HAQ} - 0,07x \text{HAQ}^2$	Nie dotyczy	Z uwagi na rozważanie w ramach niniejszego raportu analizę minimalizacji kosztów uwzględnienie odmiennych równań dla wskaźnika użyteczności nie wpływa na koszty rozważanych terapii i tym samym nie zmienia wniosku, stąd zdecydowano się na odstępnie od badania zmienności rozważanego parametru
Pozostałe parametry			
Średni wiek (lata)	52 lata	Nie dotyczy (wartość z badania klinicznego)	Rozkład populacji ze względu na płeć oraz wyjściowy wiek pacjentów przyjęto analogicznie jak autorzy pierwotnej wersji raportu na podstawie badania SUMMACTA
Odsetek kobiet	82,65 %		
Wyjściowa wartość HAQ	Rozkład normalny ze średnią 1,65 i odchyleniem standardowym 0,64		
Masa ciała	70 kg (SD=12,63 kg) Rozkład normalny	73,82 kg (SD=18,99 kg) Rozkład normalny	W badaniu ankietowym Niewada 2009 wzięło udział 13 ośrodków, w których zgromadzono dane o 291 chorych z RZS. Średnia masa ciała pacjentów wyniosła 70 kg (SD=12,63 kg). Analiza wrażliwości - waga pacjentów stosujących TOC i.v. z badania SUMMACTA
Limit czasu leczenia w PL	Czas trwania terapii biologicznej tocilizumabem w oparciu o Genovese 2013.	Maksymalny czas trwania leczenia tocilizumabem w ramach programu lekowego na poziomie 18 miesięcy	Wg programu lekowego „Czas leczenia w programie”: „2) Czas leczenia daną substancją czynną w ramach programu nie może być dłuższy niż 18 miesięcy, z zastrzeżeniem ust. 5. pkt. 1 w części dotyczącej RZS niniejszego programu”, stąd zdecydowano się na rozpatrzenie ograniczenia 18 miesięcznego leczenia tocilizumabem
Stopa dyskontowa	Koszty 5%, efekty 3,5%	Koszty 0%, efekty 0%	Na podstawie Wytucznych i Rozporządzenia w sprawie minimalnych wymagań.
Horyzont czasowy w modelu	Dożywotni	2 lata (zgodny z badaniem klinicznym)	W ramach analizy wrażliwości rozważono horyzont czasowy odpowiadający czasowi trwania badania SUMMACTA.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Analiza minimalizacji kosztów (CMA) TOC s.c vs TOC i.v.

Tabela 27. Wyniki CMA dla porównania TOC s.c. vs TOC i.v.

Strategia leczenia	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ + pacjent	
	TOC s.c.	TOC i.v.	TOC s.c.	TOC i.v.
Wariant analizy bez uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka (dla obu postaci TOC)				
Koszt leczenia [PLN]		312 429,72		312 594,23
Koszt inkrementalny [PLN]				
Wariant analizy z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka (dla obu postaci TOC)				
Koszt leczenia [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				

Zgodnie z analizą podstawową wnioskodawcy stosowanie interwencji wnioskowanej w miejsce komparatora jest tańsze w dożywotnim horyzoncie czasowym o [redacted] PLN w wariantcie bez uwzględnienia RSS oraz o [redacted] PLN w wariantcie z RSS. Wyniki z perspektywy płatnika publicznego są bardzo zbliżone do wyników z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W rozpatrywanym przypadku **zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

Maksymalna cena zbytu netto za opakowanie wnioskowanego produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab), roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 ampułko-strzykawki, kod EAN: 5902768001075 wynosi:

- Nie uwzględniając RSS dla obu postaci TOC:
 - ✓ z perspektywy NFZ – 4 017,84 PLN;
 - ✓ z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) – 4 018,00 PLN.
- Uwzględniając RSS dla obu postaci TOC:
 - ✓ z perspektywy NFZ – [redacted] PLN;
 - ✓ z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) – [redacted] PLN.

Proponowana cena zbytu netto to [redacted] PLN.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości oceniono wpływ zmiany następujących zmiennych w modelu na wyniki analizy (wariant I to wyniki analizy podstawowej):

- I. Analiza podstawowa;
- II. Masa ciała pacjentów zgodna z badaniem SUMMACTA – 73,82 kg (SD=18,99 kg);
- III. Identyfikacja pacjentów (80,60% w TOC s.c. oraz TOC i.v.) stosujących metotreksat;
- IV. Każdorazowe podanie TOC s.c. w ramach wizyty ambulatoryjnej związanej z wykonaniem programu lekowego;
- V. Czas trwania leczenia tocilizumabem w ramach programu lekowego na poziomie 18 miesięcy;
- VI. Dyskontowanie 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych;
- VII. Horyzont czasowy zgodny z badaniem SUMMACTA – 2 lata;
- VIII. Uwzględnienie remisji w skali DAS28 w modelu.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują na stabilność oszacowań w modelu CMA, terapia z użyciem TOC s.c. jest strategią tańszą niż leczenie tocilizumabem dożylnym (TOC i.v.).

W przypadku uwzględnienia remisji DAS28 w modelu (wariant VIII analizy wrażliwości) terapia z udziałem TOC s.c. staje się strategią dominującą (tj. opcja tańsza oraz bardziej skuteczna niż TOC i.v.).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki w zależności od przyjętych założeń testowanych w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 28. Wyniki analizy wrażliwości

Wariant analizy	Perspektywa NFZ						Perspektywa NFZ + pacjent					
	Interwencja		Komparator		Różnica kosztów [PLN]	Progowa CZN [PLN]	Interwencja		Komparator		Różnica kosztów [PLN]	Progowa CZN [PLN]
	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]			Koszt [PLN]	Efekt [QALY]	Koszt [PLN]	Efekt [QALY]		
Warianty analizy wrażliwości bez uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka (dla obu postaci TOC)												
Analiza podstawowa		10,03	312 429,72	10,03		4 017,84		10,03	312 594,23	10,03		4 018,00
Masa ciała 73,82 kg (SD=18,99 kg)		10,03	322 938,49	10,03		4 214,32		10,03	323 103,01	10,03		4 214,48
Identyczny Odsetek pacjentów MTX		10,03	312 428,24	10,03		4 017,84		10,03	312 590,94	10,03		4 017,84
TOC podawany w ramach wizyt ambulatoryjnych		10,03	312 429,72	10,03		3 681,56		10,03	312 594,23	10,03		3 681,72
Leczenie TOC w PL 18 miesięcy		9,51	198 542,51	9,51		4 011,24		9,51	198 605,68	9,51		4 011,28
Dyskontowanie kosztów i efektów 0%		15,13	454 575,33	15,13		4 017,56		15,13	454 772,81	15,13		4 017,68
Horyzont czasowy – 2 lata		1,21	96 269,78	1,21		4 021,76		1,21	96 339,69	1,21		4 021,80
Uwzględnienie DAS28		10,035	312 429,72	10,026	TOC s.c. terapia dominująca	3 996,52		10,035	312 594,23	10,026	TOC s.c. terapia dominująca	3 996,54
Warianty analizy wrażliwości z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka (dla obu postaci TOC)												
Analiza podstawowa		10,03		10,03				10,03		10,03		
Masa ciała 73,82 kg (SD=18,99 kg)		10,03		10,03				10,03		10,03		
Identyczny Odsetek pacjentów MTX		10,03		10,03				10,03		10,03		
TOC podawany w ramach wizyt ambulatoryjnych		10,03		10,03				10,03		10,03		
Leczenie TOC w PL 18 miesięcy		9,51		9,51				9,51		9,51		
Dyskontowanie kosztów i efektów 0%		15,13		15,13				15,13		15,13		
Horyzont czasowy – 2 lata		1,21		1,21				1,21		1,21		
Uwzględnienie DAS28		10,035		10,026	TOC s.c. terapia dominująca			10,035		10,026	TOC s.c. terapia dominująca	

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Ze względu na przyjęcie założenia o braku różnic w efektywności klinicznej jako technikę analityczną wykorzystano technikę minimalizacji kosztów (CMA)
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Analizę przeprowadzono w dożywnym horyzoncie czasowym. Ze względu na przyjęcie założenia o braku różnic w efektywności klinicznej oraz wynikającym z zapisów programu lekowego ograniczeniu czasu leczenia do 18 miesięcy zasadne jest przedstawienie wyników w 18 miesięcznym horyzoncie czasowym. Obliczenia takie wnioskodawca wykonał w ramach analizy wrażliwości.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Przyjęte stopy dyskontowe są zgodne z wytycznymi Agencji.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK / Nie dotyczy	W ramach analizy podstawowej wykonano analizę minimalizacji kosztów.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK / Nie dotyczy	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Typ i strukturę modelu, technikę analityczną, horyzont czasowy, wybór komparatora uznano za prawidłowe, a kluczowe parametry i założenia modelu zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości.

Podstawowa niepewność wnioskowania wynika ze zmienności masy ciała leczonych pacjentów, od której uzależnione są koszty TOC i.v. Wnioskodawca analizował ten parametr w ramach analizy wrażliwości. Analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowo szacunki związane z wyznaczeniem granicznej wartości masy ciała pacjenta, przy której dochodzi do zmiany wnioskowania z analizy. Uwzględniając RSS dla obu postaci TOC oraz nie uwzględniając różnic w kosztach podania leków (założenie skrajnie konserwatywne) można przyjąć, że minimalna masa ciała pacjenta, przy której stosowanie TOC s.c. jest tańsze od TOC i.v. wynosi około 59 kg. Przyjmując założenia odnośnie kosztów podania leków zgodne z analizą podstawową wnioskodawcy (każda dawka TOC i.v. podawana w ramach hospitalizacji – roczny koszt podania 5 616 PLN; stosowanie TOC s.c. związane z wizytą ambulatoryjną raz na 3 miesiące – roczny koszt podania 416 PLN) i uwzględniając RSS dla obu postaci TOC można przyjąć, że minimalna masa ciała pacjenta, przy której stosowanie TOC s.c. jest tańsze od TOC i.v. wynosi około 50 kg. Na podstawie danych przekazanych Agencji przez NFZ pismem znak DGL.036.38.2017 z dnia 29 maja 2017 r. można przyjąć, że średnia masa pacjentów leczonych tocilizumabem w ramach programu lekowego B.33 w latach 2015-2016 wynosiła ponad 68 kg, więc jest bardzo zbliżona do masy ciała uwzględnionej w ramach analizy podstawowej AE wnioskodawcy i jest znacznie wyższa niż graniczna masa ciała, przy której dochodzi do zmiany wnioskowania z CMA.

Ze względu na przyjęcie założenia o braku różnic w efektywności klinicznej oraz wynikającym z zapisów programu lekowego ograniczeniu czasu leczenia do 18 miesięcy zasadne jest przedstawienie wyników w 18 miesięcznym horyzoncie czasowym. Obliczenia takie (zarówno ograniczenie czasu leczenia do 18 miesięcy w ramach dożywotniego horyzontu czasowego jak i skrócenie horyzontu czasowego do 2 lat) wnioskodawca wykonał w ramach analizy wrażliwości. Skrócenie czasu stosowania porównywanych leków skutkuje zmniejszeniem się różnicy w kosztach, lecz nie ma wpływu na zmianę wniosku.

Kolejnym niepewnym parametrem są koszty związane z podaniem TOC s.c. Autorzy AE wnioskodawcy przyjęli, w ramach analizy podstawowej, założenie, że pacjenci wymagają wizyty ambulatoryjnej jedynie raz na 3 miesiące. Jednak w ramach analizy wrażliwości testowano założenie, że pacjent wymaga wizyty w ambulatorium przy każdym podaniu leku – przyjęcie takiego założenia wpłynęło na zmniejszenie różnicy w kosztach porównywanych technologii, lecz nie wpłynęło na zmianę wniosku z analizy.

Wątpliwości analityków Agencji budzi również założenie, że metotreksat w skojarzeniu z tocilizumabem jest stosowany u 79,7% pacjentów w grupie TOC s.c. i 81,5% pacjentów w grupie TOC i.v. Założenie to testowano jednak w ramach analizy wrażliwości, której wyniki wskazują na znikomy wpływ tego założenia na wyniki analizy.

Podsumowując wyniki uzyskane przy wykorzystaniu modelu użytego przez autorów AE wnioskodawcy można uznać za wiarygodne. Kluczowe parametry zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości, a przyjęcie odmiennych wartości testowanych parametrów nie wpłynęło na zmianę wniosku z analizy.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych, a dane kosztowe można uznać za poprawne, aktualne i zgodne z wnioskiem refundacyjnym.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach ani strukturze modelu, zatem generowane przy jego zastosowaniu wyniki można uznać za wiarygodne.

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną. Zakres przeprowadzonej walidacji wnioskodawcy można uznać za wystarczający.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu. Dodatkowo autorzy AE wnioskodawcy w ramach analizy wrażliwości przeprowadzili obliczenia zasadne zdaniem Agencji, zatem nie było konieczności wykonywania obliczeń własnych.

Analitycy Agencji dokonali jedynie oszacowania skrajnej wartości masy ciała pacjenta, przy której następuje zmiana wniosku z analizy – wynik przedstawiono w rozdziale 5.3.1. „Ocena założeń w strukturze modelu”.

5.4. Komentarz Agencji

Celem niniejszej analizy było przeprowadzenie oceny opłacalności stosowania produktu RoActemra (tocilizumab) podawanego podskórnie (TOC s.c.) stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) lub w monoterapii w leczeniu 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 (DMARD), w tym metotreksat (MTX) lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (TNF) lub rytuksymabem (RTX), w ramach programu lekowego B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”.

Ocenianą interwencją był produkt leczniczy RoActemra (tocilizumab) w dawce 162 mg podawanej podskórnie raz w tygodniu (TOC s.c.), który porównano z produktem leczniczym RoActemra (tocilizumab) w postaci wlewoń dożylnych (TOC i.v.). Jako technikę analityczną wykorzystano technikę minimalizacji kosztów (CMA).

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent). Ze względu na sposób finansowania tocilizumabu (w ramach programu lekowego, więc bezpłatnie dla pacjenta) wyniki z obu perspektyw są do siebie bardzo zbliżone, a jedyne różnice wynikają z różnych, w zależności od przyjętej perspektywy, kosztów metotreksatu. W ramach obliczeń uwzględniono 5% stopę dyskontową dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych. Uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie: koszt leków (TOC s.c., TOC i.v., metotreksat), koszty związane z realizacją programu lekowego (kwalifikacja do programu lekowego, podanie leków, diagnostyka i monitorowanie). Uwzględniono również koszty leczenia działań niepożądanych, koszty zależne od stanu zdrowia pacjenta oraz koszty opieki paliatywnej, lecz zgodnie z założeniem o braku różnic pod względem efektywności klinicznej koszty te nie stanowią kosztów różniących. Wnioskowany lek ma być dostępny w ramach programu lekowego, więc bezpłatnie dla pacjenta, w ramach istniejącej grupy limitowej - 1106.0, *Tocilizumab*. Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka.

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z wykorzystaniem modelu Markowa bazującego na wynikach badania randomizowanego SUMMACTA porównującego efektywność kliniczną tocilizumabu s.c. z tocilizumabem i.v. W celu przeprowadzenia obliczeń wnioskodawca wykonał model obliczeniowy w aplikacji TreeAge.

Typ i strukturę modelu, technikę analityczną, horyzont czasowy, wybór komparatora uznano za prawidłowe, a kluczowe parametry i założenia modelu zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości. Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych, a dane kosztowe można uznać za poprawne, aktualne i zgodne z wnioskiem refundacyjnym. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach ani strukturze modelu, zatem generowane przy jego zastosowaniu wyniki można uznać za wiarygodne.

Na podstawie przeprowadzonej analizy wrażliwości można wnioskować o stabilności wnioskowania z analizy – w żadnym z testowanych scenariuszy nie doszło do zmiany wnioskowania w stosunku do analizy podstawowej.

Wyniki:

Zgodnie z analizą podstawową wnioskodawcy stosowanie interwencji wnioskowanej w miejsce komparatora jest tańsze w dożywotnim horyzoncie czasowym o ██████████ PLN w wariancie bez uwzględnienia RSS oraz o ██████████ PLN w wariancie z RSS. Wyniki z perspektywy płatnika publicznego są bardzo zbliżone do wyników z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Analiza progowa:

Maksymalna cena zbytu netto za opakowanie wnioskowanego produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab), roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 ampułko-strzykawki, kod EAN: 5902768001075 wynosi:

Nie uwzględniając RSS dla obu postaci TOC: z perspektywy NFZ – 4 017,84 PLN; z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) – 4 018,00 PLN. Uwzględniając RSS dla obu postaci TOC: z perspektywy NFZ – ██████████ PLN; z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) – ██████████ PLN.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku refundacji produktu RoActemra (kod EAN: 5902768001075, 162 mg tocilizumabu w ampułko-strzykawce podawany podskórnie; TOC s.c.) w ramach programu lekowego B.33 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08).”

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. W ramach programu lekowego chory nie ponosi odpłatności za otrzymywane leki, dlatego też nie uwzględniono perspektywy pacjenta.

Horyzont czasowy

2-letni (lipiec 2017 r. do czerwiec 2019 r.).

Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

scenariusz istniejący – zakłada, że TOC podawany podskórnie nie jest finansowany ze środków publicznych w ramach wnioskowanego programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”,

scenariusz nowy – zakłada, że TOC podawany podskórnie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.

Szczegóły związane z szacowaniem wielkości populacji docelowej oraz uwzględnionymi kosztami opisano w rozdziale 6.1.2 „Dane wejściowe do modelu”.

Wnioskowany lek ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta, w ramach istniejącej grupy limitowej: 1106.0 Tocilizumab. Postać dożylna TOC ma podobne do technologii wnioskowanej działanie terapeutyczne, mechanizm działania i skuteczność.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

W celu oszacowania populacji docelowej wykorzystano informacje z następujących źródeł:

- Dane GUS (liczba ludności w Polsce w latach 2014-2050; GUS 2014),
- Publikacje: Łaszewska 2014 (liczba osób chorych ba RZS) i Żuber 2011 (odsetek nowowłączanych dzieci do programu)
- Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 13/4/2010 z dnia 15 lutego 2010 r. (odsetek pacjentów z RZS wymagających leczenia biologicznego, liczba nowozdiagnozowanych chorych z RZS wymagających leczenia biologicznego; AOTM 2010),
- Załącznik nr 16 do Zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 roku (liczba nowozdiagnozowanych chorych z RZS w skali roku; DGL 2011)
- Dane NFZ,

- Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy z 2014 r (roczny wzrost łącznej liczby osób leczonych).
- Opracowanie AOTMiT 2015 (odsetek dzieci z MIZS wśród wszystkich osób leczonych adalimumabem oraz etanerceptem)
- Uchwała Nr 23/2016/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 września 2016 r. (aktualne wydatki budżetu NFZ na leki w programie lekowym B.33)
- Protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych w okresie wrzesień 2015 – maj 2016 roku (liczba dzieci z MIZS pozytywnie zakwalifikowanych do leczenia oraz dzieci z pozytywną zmianą leku na kolejny rzut terapii)
- Analiza weryfikacyjna; Nr: AOTM-OT-4351-16/2014 (odsetek wszystkich zakwalifikowanych pozytywnie do programu dzieci z MIZS otrzymujących TOC; AOTM 2014)

W celu oszacowania populacji osób dorosłych z RZS wymagających leczenia biologicznego w Polsce wykorzystano dane GUS na temat prognozy liczby ludności w Polsce na lata 2014-2050. Następnie uwzględniono odsetek osób chorujących na RZS z publikacji Łaszewska 2014 (**0,46%**) oraz odsetek pacjentów z RZS wymagających leczenia biologicznego (**30%**) [AOTM 2011]. Populację osób dorosłych z RZS wymagających leczenia biologicznego w Polsce oszacowano na **52 913** (stan aktualny), **52 837** (I rok refundacji), **52 757** (II rok refundacji).

Oszacowania populacji docelowej wnioskodawca dokonał na podstawie otrzymanych od NFZ danych dotyczących liczby pacjentów leczonych lekami biologicznymi w danym miesiącu w okresie styczeń 2013 - maj 2016 w ramach programów lekowych: B.33 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08) oraz wcześniej istniejącego programu B.45 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06). W tym celu wykorzystano dane NFZ o liczbie zużytych miligramów TOC w danym miesiącu oraz dane na temat średniej dawki przypadającej na pojedynczego pacjenta zgodnie z zalecanym dawkowaniem leku: **560,00 mg** dla osoby dorosłej oraz **321,70 mg** wśród dzieci z MIZS (dane NFZ dotyczyły populacji wspólnej tj. RZS i MIZS). Dla okresu styczeń 2013 – sierpień 2015 zastosowano średnią dawkę stosowaną u osoby dorosłej, jako że w tym czasie TOC był dostępny w ramach programu lekowego tylko dla pacjentów pełnoletnich. W obliczeniach dla okresu od września 2015 roku zastosowano średnią dawkę na poziomie **549,29 mg** wyznaczoną w oparciu o średnie dawki dla osób dorosłych (**560 mg**; populacja z RZS) i dzieci (**321,7mg**; populacja z MIZS) oraz przyjęty wskaźnik udziału dzieci z MIZS (**4,49%**) w grupie wszystkich pacjentów w programie lekowym leczonych TOC. Liczbę pacjentów leczonych obliczono jako iloraz liczby zużytych miligramów TOC (a także liczby zużytych mg pozostałych leków finansowanych w ramach programu) w danym miesiącu i średniomiesięcznej dawki leku na pacjenta. W ten sposób otrzymane dane wykorzystano do obliczenia średniomiesięcznej liczby pacjentów leczonych daną substancją w okresie rocznym (średnia z liczby osób leczonych w okresach miesięcznych w danym roku). W celu oszacowania liczebności chorych w latach horyzontu czasowego analizy w analizie podstawowej wykorzystano średniomiesięczną liczbę chorych leczonych w programie w okresach rocznych oraz coroczny średni wzrost łącznej liczby osób leczonych w programie na poziomie **7,54%** (średnia z wartości wzrostu z pierwszego (**8,62%**) i drugiego roku (**6,47%**)). Bazując na danych z opracowania AOTMiT 2015 (dzieci z MIZS w programie lekowym, listopad 2013 r.) oraz danych NFZ (populacja RZS+MIZS w programie lekowym, listopad 2013 r.) wnioskodawca wyznaczył odsetek dzieci z MIZS wśród wszystkich osób leczonych adalimumabem oraz etanerceptem (**32,21%**), który następnie posłużył do obliczenia prognozowanej liczebności populacji osób dorosłych z RZS leczonych w programie lekowym w latach horyzontu czasowego analizy. W celu oszacowania prawdopodobnej liczby dzieci włączanych do terapii TOC i.v. (w okresie wrzesień 2015 – maj 2016 roku) wykorzystano opinie ekspertów Agencji z poprzedniej AWA [AOTM 2014] oraz [Żuber 2011] oraz założenia wymienione w rozdziale 1.3.2.2. BIA wnioskodawcy – w ten sposób oszacowano liczbę dzieci z MIZS kwalifikujących się do terapii TOC w okresie wrzesień 2015 – maj 2016 r. Na podstawie wyznaczonej liczby dzieci kwalifikujących się do terapii TOC oraz średniej dawki TOC i.v. u dzieci (321,7 mg) oszacowano zużycie leku w skali miesiąca u chorych z MIZS. Dodatkowo, posługując się danymi NFZ o liczbie zużytych miligramów TOC i.v. w okresie wrzesień 2015 – maj 2016 roku obliczono liczbę miligramów leku wykorzystaną przez osoby dorosłe (jako różnica pomiędzy całkowitą wielkością zrefundowanych dawek leku (mg), a zużyciem u dzieci z MIZS) i tym samym liczbę osób dorosłych w programie (przy założeniu średniej miesięcznej dawki 560 mg TOC na pacjenta). Średni udział dzieci w grupie osób leczonych TOC w okresie wrzesień 2015 – maj 2016 roku wyniósł **4,49%**. Liczba pacjentów leczonych TOC została pomniejszona o liczbę dzieci z MIZS (iloczyn odpowiednio liczby pacjentów w danym okresie oraz współczynnik **95,51%** (wartość po odjęciu odsetka 4,49%). Dysponując wartościami średnich liczb dorosłych pacjentów (w skali miesiąca) dla każdej substancji czynnej refundowanej w ramach PL (RZS i MIZS) obliczono prognozowane liczebności populacji osób dorosłych z RZS leczonych w programie lekowym w latach horyzontu czasowego analizy poprzez sumę tych wartości. Oszacowana przez wnioskodawcę liczebność populacji potencjalnie kwalifikującej się do zastosowania TOC w postaci podskórnej w ramach **analizy podstawowej** wynosi 2 188 (I rok refundacji) i 2 353 (II rok refundacji).

W ramach **wariantów skrajnych** rozpatrzono coroczny średni wzrost łącznej liczby osób leczonych w programie na poziomie **0%**; tj. liczebność chorych w programie identyczna, jak w okresie 06.2015–05.2016 oraz roczny wzrost łącznej liczby osób leczonych na poziomie **20,43%** wyznaczony przez autorów pierwotnej wersji analizy wnioskodawcy z 2014 r. Dodatkowo, wykorzystano odpowiednio minimalną (**0,97%**) oraz maksymalną (**9,92%**) wartość zakresu średniomiesięcznego wskaźnika udziału dzieci w leczeniu TOC i.v. w okresie wrzesień 2015 – maj 2016.

Koszty

W modelu BIA wnioskodawcy uwzględniono następujące koszty bezpośrednie:

- koszt leków biologicznych (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, Infliksymab, rytuksymab, tocilizumab s.c., tocilizumab i.v.),
- koszty podania leków w ramach programu lekowego.

W modelu BIA pominięto koszty diagnostyki i monitorowania ze względu na brak różnic pomiędzy porównywanymi technologiami w zakresie wymienionych kosztów.

Koszt jednostkowy TOC s.c. został wyznaczony w oparciu o cenę zaproponowaną przez wnioskodawcę z uwzględnieniem i bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka. W wariantcie bez RSS cena hurtowa brutto opakowania zawierającego 162 mg leku wynosi [redacted]. W ramach RSS wnioskodawca zaproponował, że [redacted]

[redacted] Przyjęto, że przeszkolenie pacjenta oraz podanie pierwszej dawki TOC s.c. zostanie rozliczone w ramach świadczenia „5.08.07.0000004 Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (koszt wizyty ambulatoryjnej naliczany raz na trzy miesiące).

Średnią dawkę (560 mg) TOC i.v. u osób dorosłych określono w oparciu o zalecane dawkowanie (8 mg/kg m.c.) oraz średnią masę ciała pacjenta dorosłego z RZS (70 kg). W modelu BIA założono, że każdorazowe podanie TOC i.v. wymaga jednodniowej hospitalizacji pacjenta na oddziale reumatologicznym (świadczenie 5.08.07.0000003 Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu).

Koszt leczenia pozostałymi lekami biologicznymi (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliksymab, rytuksymab) wyznaczono w oparciu o koszt za miligram substancji refundowanych w ramach programu lekowego B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”. W wariantcie z RSS oszacowano wydatki płatnika publicznego związane z refundacją leków biologicznych na podstawie danych NFZ na temat liczby sprzedanych opakowań oraz wartości refundacji w okresie styczeń-czerwiec 2016 roku. W wariantcie bez RSS minimalny koszt za miligram substancji zgodnie z limitem finansowania, zaś w wariantcie z uwzględnieniem RSS przyjęto średni rzeczywisty koszt za miligram ważony liczbą zrefundowanych jednostek (mg) leku. Średnie zużycie leku na pacjenta na miesiąc wyznaczono w oparciu o dane NFZ z okresu styczeń-grudzień 2016 roku oraz styczeń 2017 roku. Wnioskodawca przyjął założenie, że podanie leków podskórnych (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab) będzie wydawane pacjentowi w ramach wizyty ambulatoryjnej „5.08.07.0000004 Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (analogicznie, jak TOC s.c., raz na trzy miesiące), natomiast leki podawane w postaci wlewów dożylnych, tj. infliksymab i rytuksymab, będą podawane w ramach hospitalizacji jednodniowej „5.08.07.0000003 Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” (analogicznie jak TOC i.v.; 12 podań/rok).

Poniżej zamieszczono tabelę z analizy BIA wnioskodawcy (Rozdział 1.5.1.1.), która przedstawia oszacowany średni miesięczny (28 dni) koszt leków z oraz bez RSS.

Tabela 30. Kalkulacja średniego kosztu miesięcznej terapii w populacji osób dorosłych TOC s.c oraz TOC i.v. [analiza BIA wnioskodawcy]

Parametr	TOC s.c.		TOC i.v.	
	Bez RSS	RSS	Bez RSS	RSS
Koszt jednostkowy tocilizumabu [PLN/mg]	[redacted]	[redacted]	7,3710	[redacted]
Zalecane dawkowanie	162 mg podskórnie		8 mg/kg m.c. dożylnie	
Masa ciała* [kg]	-		70	
Zużycie leku (dawka jednorazowa) [mg]	162		560	
Częstość podania	raz w tygodniu		raz na 4 tygodnie	
Koszt dawki [PLN]	[redacted]	[redacted]	4 127,76	[redacted]

Średni koszt miesięcznej (28 dni) terapii			4 127,76	
Miesięczny koszt podania leku [PLN]	34,70		468	

* Przy założeniu masy ciała dorosłego pacjenta na poziomie 70 kg na podstawie badania ankietowego Niewada 2009

Wnioskodawca przyjął średnią masę ciała na poziomie 70 kg na podstawie badania ankietowego Niewada 2009. W analizie wrażliwości testowana jest również wartość z badania SUMMACTA (73,82 kg).

Wnioskodawca opierając się o opinię ekspercką założył, że przeszkolenie pacjenta oraz podanie pierwszej dawki leku TOC s.c. zostanie rozliczone w ramach świadczenia 5.08.07.0000004. Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu oraz że w ramach tego świadczenia lek wydawany jest pacjentom raz na 3 miesiące. Dlatego też, w modelu BIA uwzględniono jedną wizytę ambulatoryjną (związana z wydaniem leku oraz ewentualnym przeszkoleniem pacjenta) co 3 miesiące, czyli 4 wizyty w roku. Natomiast każdorazowe podanie TOC i.v. wymaga jednodniowej hospitalizacji (świadczenie 5.08.07.0000003 Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu), czyli 12 podań na rok.

Udziały

Prognozowane udziały TOC s.c. oraz TOC i.v. oszacowano na podstawie wyników badania ankietowego RAISE, w którym oceniano preferencje dotyczące stosowania leków biologicznych w opinii lekarzy i chorych. Według lekarzy podskórna droga podania leku jest preferowana przez 83% chorych, podczas gdy leczenie drogą dożylną wybiera tylko 3%. Drogę podskórną podania leku preferowało natomiast 38% chorych, a dożylną 39%; w wariacie podstawowym przyjęto wartości średnie: 73% (TOC s.c.) i 27% (TOC i.v.).

Tabela 31. Udziały w rynku TOC i.v. i TOC s.c. w ramach wnioskowanego programu lekowego nowym w I i II roku refundacji w ramach scenariusza istniejącego oraz nowego.

Substancja	Scenariusz istniejący				Scenariusz nowy			
	I rok refundacji		II rok refundacji		I rok refundacji		II rok refundacji	
	Liczba pacjentów	%	Liczba pacjentów	%	Liczba pacjentów	%	Liczba pacjentów	%
TOC i.v.	559	20,21	601	20,21	151	5,46	162	5,46
TOC s.c.	0	0,00	0	0,00	408	14,76	439	14,76

W ramach analizy scenariuszy skrajnych założono pełne przejęcie udziałów w rynku (100%) w wariacie maksymalnym oraz przejęcie udziałów w rynku na poziomie 49,35% w wariacie minimalnym na podstawie wyników ankiety RAISE.

Zdaniem prof. [REDAKTOR] około 50% chorych może preferować zmianę terapii dożylnej TOC na podskórną. Niemniej jednak, jak podkreśla ekspert, decyzja co do zamiany formy podania leku z dożylnej na podskórną zależeć będzie również od lekarza, co może zwiększyć liczbę pacjentów stosujących formę podskórną do 70-80%. Według [REDAKTOR] odsetek ten wyniesie 75%. Wnioskodawca testuje ten parametr w ramach analizy wrażliwości.

Komentarz Agencji

Agencja zwraca uwagę na dużą niepewność parametru dotyczącego udziałów TOC i.v. i TOC s.c. Dane z publikacji oraz opinie ekspertów w tym zakresie są wyraźnie rozbieżne. Według ankiety RAISE średnie odsetki preferencji dla i.v. i s.c. to odpowiednio 27 i 73%, przy czym są znaczne różnice w zależności od osoby ankietowanej - według lekarzy podskórna droga podania leku jest preferowana przez 83% chorych, a dożylna przez 3%, natomiast według pacjentów drogę podskórną preferuje 38%, a dożylną 39%. W badaniu Scarpato 2010 preferencje dla TOC i.v. i TOC s.c. wynosiły odpowiednio 50,2 i 49,8%. Eksperti ankietowani przez Agencję szacują, że 50-80% pacjentów spośród leczonych TOC w ramach wnioskowanego programu lekowego będzie stosowało postać podskórną tego leku. Należy podkreślić, że analiza BIA wnioskodawcy nie uwzględnia compliance dla TOC podawanego podskórną. Według ankiety Scarpato 2010, 56% pacjentów opowiadających się za podaniem podskórnym nie było całkowicie pewnych samodzielnego podawania leku w warunkach domowych a tylko 29,1% taką pewność deklarowało; 75,7% pacjentów preferowało, aby lek podawany był przez personel opieki medycznej, rodzinę (39,4%) lub inne osoby (5,6%). W związku z powyższym, można się spodziewać, że część pacjentów zrezygnuje z TOC s.c. na rzecz TOC i.v., pomimo że wcześniej zadeklarowała chęć samodzielnego podawania leku. Zdaniem eksperta ankietowanego przez Agencję, [REDAKTOR], „stosowanie podskórne leku zmniejsza kontrolę nad tzw. compliance i adherence pacjenta co

może mieć przełożenie na pogorszenie kontroli nad przebiegiem choroby i w przypadku ominięcia dawki powodować zaostrzenie choroby”.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Wariant podstawowy

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji*

Populacja	07.2017 -06.2018	07.2018 – 06.2019
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	2 188	2 353
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	408	439

*Średniomiesięczna liczba pacjentów dorosłych z RZS leczonych w ramach program lekowego B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”.

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ			
	Bez RSS		Z RSS	
	07.2017 -06.2018	07.2018 – 06.2019	07.2017 -06.2018	07.2018 – 06.2019
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	0	0	■	■
Koszty pozostałe	146 456 505,44	157 504 540,15	■	■
Koszty sumaryczne	146 456 505,44	157 504 540,15	■	■
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	144 334 908,34	155 222 899,09	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	-2 121 597,10	-2 281 641,06	■	■

W wariantcie bez uwzględnienia RSS objęcie refundacją preparatu RoActemra (tocilizumab) spowoduje wygenerowanie oszczędności dla płatnika publicznego na poziomie 2,12 mln PLN w pierwszym roku refundacji oraz 2,28 mln PLN w drugim roku. Przy uwzględnieniu mechanizmu podziału ryzyka oszczędności z perspektywy NFZ wynoszą ■ PLN i ■ PLN, odpowiednio w pierwszym i drugim roku funkcjonowania programu lekowego.

Warianty skrajne

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji, warianty skrajne

Populacja	07.2017 -06.2018	07.2018 – 06.2019
Wariant minimalny		
Populacja docelowa	2571	2571
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu istniejącym	0	0

Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	242	242
Wariant maksymalny		
Populacja docelowa	3 096	3 729
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu istniejącym	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	649	782

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy, warianty skrajne [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ			
	Bez RSS		Z RSS	
	07.2017 -06.2018	07.2018 – 06.2019	07.2017 -06.2018	07.2018 – 06.2019
Wariant minimalny – koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty sumaryczne	-1 257 906,30	-1 257 906,30		
Wariant maksymalny – koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty sumaryczne	-5 128 924,93	-6 176 764,30		

W wariantcie bez RSS włączenie do refundacji produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach wnioskowanego PL przyczyni się do wygenerowania oszczędności dla płatnika w wysokości 1,26 mln PLN w pierwszym i drugim roku refundacji w wariantcie minimalnym, oraz w wysokości 5,13 mln PLN (I rok refundacji) i 6,18 mln PLN (II rok refundacji) w wariantcie maksymalnym. Przy uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka w wariantcie minimalnym roczne oszczędności płatnika będą na poziomie [redacted] PLN zarówno w okresie od 07.2017 do 06.2018, jak i od 07.2018 do 06.2019, natomiast w wariantcie maksymalnym, odpowiednio [redacted] PLN i [redacted] PLN.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Opis, na jakiej podstawie oszacowano liczebność populacji docelowej, jest wystarczający.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	W scenariuszu nowym przyjęto, że po wprowadzeniu refundacji TOC s.c. przejmie większość udziałów (73%) w rynku TOC i.v. stosowanego u osób dorosłych z RZS. Prognozowane udziały TOC s.c oraz TOC i.v. oszacowano na podstawie wyników badania ankietowego RAISE.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	Według danych NFZ aktualna sprzedaż jest większa niż wskazuje na to oszacowanie wnioskodawcy. W związku z powyższym prognozy wnioskodawcy o przyszłej sprzedaży/zużyciu wnioskowanego leku są zaniżone.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Uwzględniona we wniosku refundacyjnym wielkość rocznych dostaw jest spójna z zapotrzebowaniem na TOC s.c. oszacowanym w modelu BIA wnioskodawcy. Bazując na danych z wniosku roczna wielkość dostaw (w przeliczeniu na mg substancji czynnej) w 2017, 2018 i 2019 r. wyniesie odpowiednio 1 586 304, 3 292 488 i 1 706 184 mg. Według dołączonego do analiz wnioskodawcy modelu BIA roczne zużycie TOC s.c. będzie na poziomie 3 172 604 (I rok refundacji) i 3 411 931 mg (II rok refundacji).
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Produkt leczniczy Rixubis będzie dostępny w ramach programu lekowego, czyli bezpłatnie dla pacjenta.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Uzasadnienie znajduje się w rozdz. 1.5.1.1. BIA wnioskodawcy.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Analizę wrażliwości przedstawiono dla następujących zmiennych: przejęcie rynku TOC i.v. przez TOC s.c., zmiana liczby osób leczonych w PL w okresie 06.2015 - 05.2016 roku, wskaźnik udziału dzieci z MIZS w grupie osób leczonych TOC, średnia masa ciała pacjentów leczonych TOC i.v., roczny wzrost łącznej liczby osób leczonych.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

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

Nie zidentyfikowano błędów w trakcie sprawdzania modelu wnioskodawcy, w tym błędów w obliczeniach i ekstrakcji danych. Większość obszarów niepewności w zakresie parametrów wejściowych wnioskodawca testuje w ramach analizy wariantów skrajnych.

Oszacowania populacji docelowej wnioskodawca dokonał na podstawie otrzymanych od NFZ danych dotyczących liczby pacjentów leczonych lekami biologicznymi w danym miesiącu w okresie styczeń 2013-maj 2016 w ramach programów lekowych: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” oraz wcześniej istniejącego programu „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06)”. Powyższe dane dotyczą populacji wspólnej (RZS i MIZS) oraz zostały przedstawione w rozbiu na opakowania leków (RoActemra 80 mg, 200 mg i 400 mg), co uniemożliwiło wiarygodnego oszacowania populacji docelowej (część pacjentów otrzymywała w ramach hospitalizacji dawkę złożoną z dwóch/trzech różnych opakowań produktu RoActemra). Dlatego też, w modelu BIA wnioskodawcy do obliczeń liczebności populacji docelowej wykorzystano dane NFZ na temat liczby zużytych miligramów TOC w danym miesiącu oraz dane dotyczące średniej dawki przypadającej na pojedynczego pacjenta zgodnie z zalecanym dawkowaniem leku.

Sposób w jaki wnioskodawca oszacował populację docelową obarczony jest znaczną niepewnością, która wynika z konieczności oszacowania populacji docelowej na podstawie danych NFZ o liczbie zużytych miligramów substancji czynnej w danym miesiącu oraz danych dotyczących średniej dawki przypadającej na pojedynczego pacjenta zgodnie z zalecanym dawkowaniem leku. Przyjęte rozwiązanie wiązało się

z przeprowadzeniem dodatkowych obliczeń w oparciu o dane obarczone niepewnością, takich jak średnie dawkowanie TOC i.v. dla pacjentów z RZS i MIZS czy wskaźnik udziału dzieci z MIZS. Zdecydowanie bardziej wiarygodne i precyzyjne byłoby uwzględnienie informacji ze źródeł, które dokładnie wskazują liczbę pacjentów z RZS leczonych w ramach PL z podziałem na RZS i MIZS, tj. protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych. Wnioskodawca nie skonfrontował swoich oszacowań z opublikowanymi protokołami Zespołu Koordynacyjnego, które wskazują na większą liczebność populacji docelowej niż wynika to z modelu BIA.

Zestawienie wartości oszacowanych przez wnioskodawcę i wartości raportowanych przez Zespół Koordynacyjny zawierają poniższe tabele.

Tabela 37. Zestawienie danych na temat liczby pacjentów z RZS lub MIZS protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych w okresie 12.2015 – 02.2017.

Protokoły Zespołu Koordynacyjnego			
Data	Liczba pacjentów objęta programem lekowym*		Udział MIZS [%]
	RZS	MIZS	
Grudzień 2015	5 726	1 029	15,2
Styczeń 2016	5777	1034	15,2
Luty 2016	5827	1041	15,2
Marzec 2016	5897	1046	15,1
Kwiecień 2016	5941	1048	15,0
Maj 2016	6010	1058	15,0
Czerwiec 2016	6079	1071	15,0
Lipiec 2016	6133	1076	14,9
Wrzesień 2016	6213	1083	14,8
Październik 2016	6270	1091	14,8
Listopad 2016	6380	1111	14,8
Grudzień 2016	6437	1120	14,8
Styczeń 2017 r	6487	1127	14,8
Luty 2017	6538	1143	14,9

*uwzględnia pacjentów w remisji i zawieszonych

Tabela 38. Zestawienie danych na temat liczby pacjentów z RZS lub MIZS z modelu BIA wnioskodawcy oraz danych dotyczących pacjentów leczonych w ramach programów leczenia biologicznego, w tym pacjentów z RZS i aktywnie leczonych, na podstawie protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych w okresie 12.2015 – 02.2017.

Model BIA wnioskodawcy		Protokoły Zespołu Koordynacyjnego					
Data	Liczba pacjentów leczonych z RZS/MIZS*	Data	(A) Liczba pacjentów we wszystkich programach leczenia biologicznego	(B) Liczba pacjentów z RZS	(C) Udział pacjentów z RZS w programach leczenia biologicznego [%] =B/A*100	(D) Liczba aktywnie leczonych lekami biologicznymi (zakwalifikowane, w toku, nawrót)	(E) Liczba pacjentów aktywnie leczonych w programie dla RZS =C*D
Gru. 15	2 805	Gru. 15	10 604	5 726	54,0	6 180	3 337
Sty. 16	2 492	Sty. 16	10 708	5 777	54,0	6 237	3 365
Lut. 16	2 508	Lut. 16	10 955	5 827	53,2	6 458	3 435
Mar. 16	2 698	Mar. 16	11 043	5 897	53,4	6 491	3 466
Kwi. 16	2 575	Kwi. 16	11 185	5 941	53,1	6 555	3 482
Maj 16	2 520	Maj 16	11 328	6 010	53,1	6 639	3 522
Cze.16	-	Cze.16	11 441	6 079	53,1	6 658	3 538
Prognoza na okres 07.2017 – 06.2019	2 765	Lip.16	11 621	6 133	52,8	6 804	3 591
		Wrz.16	11 737	6 213	52,9	6 904	3 655
		Paź.16	11 830	6 270	53,0	6 974	3 696
		Lis.16	11 958	6 380	53,4	7 085	3 780
		Gru.16	12 074	6 437	53,3	7 202	3 840
		Sty.17	12 191	6 487	53,2	7 358	3 915
		Lut.17	12 326	6 538	53,0	7 521	3 989

*Liczba pacjentów z RZS/MIZS otrzymująca leki biologiczne w skali miesiąca – wyznaczono w oparciu o dane NFZ otrzymane przez wnioskodawcę.

Z powyższych danych wynika, że obliczenia Wnioskodawcy w oparciu o uzyskane dane NFZ są zaniżone względem wartości raportowanych w ramach protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego. Dane Zespołu Koordynacyjnego wskazują, że liczba pacjentów z RZS regularnie rośnie każdego miesiąca funkcjonowania PL, natomiast dane wnioskodawcy nie sugerują takiego trendu. Niemniej jednak, wnioskodawca prognozując liczebność populacji w horyzoncie analizy BIA przyjął coroczny średni wzrost łącznej liczby osób leczonych w programie na poziomie 7,54%, dodatkowo testując ten parametr w analizie wrażliwości. Można uznać, że obliczenia wnioskodawcy bazujące na danych zużycia leków w ramach programów leczenia biologicznego odnoszą się do pacjentów aktywnie leczonych. Oszacowane przez Agencję na podstawie protokołów Zespołu Koordynacyjnego liczby pacjentów aktywnie leczonych w ramach programu obejmującego pacjentów z RZS (Tabela 38) są wyraźnie niższe niż wartości obliczone przez wnioskodawcę, które dodatkowo zawierają populację z MIZS. Należy podkreślić, że im większa liczebność populacji docelowej tym inkrementalnie większe oszczędności dla płatnika, a więc oszacowania wnioskodawcy mają charakter konserwatywny.

Średni poziom udziału dzieci z MIZS w grupie osób leczonych adalimumabem oraz etanerceptem w programie lekowym dla RZS/MIZS to według wyliczeń wnioskodawcy 32,21% (w grupie osób leczonych TOC – 4,49%), natomiast udział MIZS w populacji PL dla RZS/MIZS na podstawie protokołów to ok. 15%.

Oszacowany przez wnioskodawcę coroczny średni wzrost łącznej liczby osób leczonych w programie był na poziomie 7,54%, podczas gdy według raportów Zespołu Koordynacyjnego w okresie od stycznia 2016 r. do grudnia 2016 r. populacja z RZS objęta PL wzrosła o ok 11,5%, parametr ten jest jednak testowany w analizie wrażliwości w ramach analizy BIA wnioskodawcy.

Wnioskodawca powołuje się na Uchwałę nr 23/2016/III Rady NFZ, w której to opublikowano dane na temat łącznej liczby chorych leczonych TOC i.v. w programie lekowym *B.33 Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)* w pierwszym półroczu 2016 roku (styczeń-czerwiec). Według tego źródła liczba pacjentów leczonych TOC i.v. wyniosła 845 osób, co stanowi około 21,3% wszystkich osób leczonych w danym okresie (3 965). Zgodnie z tymi danymi w pierwszej połowie 2016 r. w programie leczonych było prawie 4 tys. pacjentów, czyli dużo więcej niż wynika to z oszacowanej przez wnioskodawcę liczby leczonych pacjentów z RZS/MIZS (Tabela 38). Według prof. ██████████, aktualnie wśród pacjentów stosujących inhibitory TNF alfa w ramach programów lekowych leczonych aktywnie TOC jest 768 (ok 19%) chorych. Liczba pacjentów leczonych TOC obliczona w modelu BIA wnioskodawcy wynosi 543 (520*1,0449; stan na maj 2016 r.), 585 (I rok refundacji) i 629 (II rok refundacji).

Opieranie się na danych NFZ obejmujących łącznie RZS i MIZS wiązało się z koniecznością kalkulacji udziału dzieci z MIZS w populacji omawianego PL, z obliczeniem średniej dawki TOC i.v. dla dzieci z MIZS na podstawie badania Żuber 2011 oraz z uwzględnieniem odmiennych schematów dawkowania w zależności od rodzaju MIZS. Konieczność przeprowadzenia dodatkowych obliczeń i przyjęcia kolejnych założeń (w tym założeń na podstawie opinii eksperckich) w celu obliczenia udziału dzieci z MIZS przekłada się na większą niepewność szacowanego parametru.

Zgodnie z otrzymanymi przez Agencję danymi NFZ w 2015 i 2016 roku w ramach programu lekowego "Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym" liczba pacjentów z rozpoznaniem określonym jako główne lub współistniejące wg ICD - 10: (M05 / M06), którzy otrzymali świadczenie „5.08.09.0000072 tocilizumabum - p - pozajelitowo (parenteral)”, wyniosła odpowiednio 674 i 977. Zgodnie z modelem BIA wnioskodawcy średnia miesięczna liczba osób dorosłych leczonych TOC i.v. w okresie od września 2015 r. do maja 2016 r. wyniosła 532 pacjentów, a więc mniej niż sugerują to dane NFZ uzyskane przez Agencję. Według danych NFZ zużycie TOC i.v. jest większa niż wskazuje na to oszacowanie wnioskodawcy: w 2015 i 2016 roku ilość zużytej substancji przez dorosłych pacjentów z RZS była na poziomie odpowiednio 1 256 819,00 i 4 300 480,80, natomiast w modelu BIA wnioskodawcy w okresie od września 2015 r. do maja 2016 r. zużyto 2 681 656,43 mg. Należy zwrócić uwagę, że zgodnie z danymi NFZ otrzymanymi przez Agencję roczny wzrost liczebności populacji z wnioskowanym wskaźnikiem to ok. 45% (z 674 do 977) a roczny wzrost zużycia TOC i.v. ok. 242%. Należy zaznaczyć, że wnioskodawca w analizie podstawowej przyjął średnioroczny wzrost liczby leczonych na poziomie 7,54%, a w wariancie maksymalnym - 20,43%.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wyniki scenariuszy skrajnych przedstawiono w rozdziale 6.2 „Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy”.

Wariant minimalny zakłada przejęcie rynku TOC i.v. przez TOC s.c. na poziomie 49,35%, brak wzrostu liczby osób leczonych w programie lekowym oraz maksymalną wartość wskaźnika udziału dzieci z MIZS w grupie

osób leczonych TOC na poziomie 9,92%. Populacja docelowa w tym wariantcie obejmuje 242 pacjentów w każdym roku horyzontu czasowego analizy.

W wariantcie maksymalnym uwzględniono średnią masę ciała pacjentów leczonych TOC i.v. na poziomie 73,82 kg z badania SUMMACTA, całkowite przejęcie rynku TOC i.v. przez TOC s.c., coroczny wzrost łącznej liczby osób leczonych na poziomie 20,43% oraz minimalny wskaźnik udziału dzieci z MIZS w grupie osób leczonych TOC na poziomie 0,97%. Populacja docelowa w tym wariantcie obejmuje 649 i 782 pacjentów w odpowiednio pierwszym i drugim roku funkcjonowania wnioskowanego PL.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W toku prac analitycznych Agencja nie zidentyfikowała nieprawidłowości w analizie BIA wnioskodawcy, które wymagałyby weryfikacji w ramach obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena wpływu na budżet płatnika publicznego podjęcia pozytywnej decyzji odnośnie refundacji produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), w 2-letnim horyzoncie czasowym (od 07.2017 -06.2018). Rozważano następujące scenariusze:

- scenariusz istniejący – zakłada, że lek RoActemra nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu;
- scenariusz nowy – zakłada, że lek RoActemra jest finansowany ze środków publicznych w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”.

W ramach niniejszej analizy uwzględniono koszty leków biologicznych (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, Infliksymab, rytuksymab, TOC s.c., TOC i.v.) oraz koszty podania leków w ramach programu lekowego.

Wnioskowany lek ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta, w ramach istniejącej grupy limitowej: Wnioskowany lek ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta, w istniejącej grupie limitowej: 1106.0 Tocilizumab.

Agencja zwraca uwagę na dużą niepewność parametru dotyczącego udziałów TOC i.v. i TOC s.c. Dane z publikacji oraz opinie ekspertów są w tym zakresie rozbieżne. Należy podkreślić, że analiza BIA wnioskodawcy nie uwzględnia compliance dla TOC podawanego podskórnym. Według ankiety Scarpato 2010, 56% pacjentów opowiadających się za podaniem podskórnym nie było całkowicie pewnych samodzielnego podawania leku w warunkach domowych a tylko 29,1% taką pewność deklarowało. Nie można zatem wykluczyć, że część pacjentów zrezygnuje z TOC s.c. na rzecz TOC i.v., pomimo że wcześniej zadeklarowała chęć samodzielnego podawania leku.

Sposób w jaki wnioskodawca oszacował populację docelową obarczony jest niepewnością, która wynika z konieczności oszacowania populacji docelowej na podstawie zbiorczych danych NFZ o liczbie zużytych miligramów substancji czynnej w danym miesiącu uwzględniających łącznie pacjentów z RZS/MIZS oraz danych dotyczących średniej dawki przypadającej na pojedynczego pacjenta zgodnie z zalecanym dawkowaniem leku. Przyjęte rozwiązanie wiązało się z przeprowadzeniem dodatkowych obliczeń w oparciu o niepewne dane, takie jak średnie dawkowanie TOC i.v. dla pacjentów z RZS i MIZS czy wskaźnik udziału dzieci z MIZS. Zdecydowanie bardziej wiarygodne i precyzyjne byłoby uwzględnienie informacji ze źródeł, które dokładnie wskazują liczbę pacjentów z RZS leczonych w ramach PL z podziałem na RZS i MIZS, tj. protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych. Obliczenia w oparciu o uzyskane przez wnioskodawcę dane NFZ są zaniżone względem wartości raportowanych w ramach protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego. Ponadto zgodnie z danymi NFZ otrzymanymi przez Agencję roczny wzrost liczebności populacji z wnioskowanym wskaźnikiem to ok. 45% (z 674 do 977) a roczny wzrost zużycia TOC i.v. ok. 242%, podczas gdy wnioskodawca w analizie podstawowej przyjął średnioroczny wzrost liczby leczonych na poziomie 7,54%, a w wariantcie maksymalnym - 20,43%. Należy jednak podkreślić, że w przypadku niniejszej BIA im większa liczebność populacji docelowej tym inkrementalnie większe oszczędności dla płatnika.

Wnioskodawca w analizie wrażliwości testuje parametry, które obarczone są największą niepewnością, tj. przejęcie rynku TOC i.v. przez TOC s.c., zmiana liczby osób leczonych w PL w okresie 06.2015 -05.2016 roku, wskaźnik udziału dzieci z MIZS w grupie osób leczonych TOC, średnia masa ciała pacjentów leczonych TOC i.v, roczny wzrost łącznej liczby osób leczonych.

Biorąc pod uwagę, że prawdopodobnie po objęciu refundacją wnioskowanej technologii oszczędności płatnika publicznego będą większe niż szacuje to wnioskodawca, a także przeprowadzoną przez podmiot analizę wrażliwości, Agencja nie przeprowadziła dodatkowych obliczeń własnych.

Wyniki:

- Analiza podstawowa

W wariantcie bez uwzględnienia RSS objęcie refundacją preparatu RoActemra (tocilizumab) spowoduje wygenerowanie oszczędności dla płatnika publicznego na poziomie 2,12 mln PLN w pierwszym roku refundacji oraz 2,28 mln PLN w drugim roku. Przy uwzględnieniu mechanizmu podziału ryzyka oszczędności z perspektywy NFZ wynoszą [REDACTED] PLN i [REDACTED] PLN, odpowiednio w pierwszym i drugim roku funkcjonowania programu lekowego.

- Warianty skrajne

W wariantcie bez RSS włączenie do refundacji produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach wnioskowanego PL przyczyni się do wygenerowania oszczędności dla płatnika w wysokości 1,26 mln PLN w pierwszym i drugim roku refundacji w wariantcie minimalnym, oraz w wysokości 5,13 mln PLN (I rok refundacji) i 6,18 mln PLN (II rok refundacji) w wariantcie maksymalnym. Przy uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka w wariantcie minimalnym roczne oszczędności płatnika będą na poziomie [REDACTED] PLN zarówno w okresie od 07.2017 do 06.2018, jak i od 07.2018 do 06.2019, natomiast w wariantcie maksymalnym, odpowiednio [REDACTED] PLN i [REDACTED] PLN.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Nie dotyczy.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi ekspertów klinicznych:

„Nie mam zastrzeżeń do zakresu badań wymaganych do kwalifikacji do badania oraz w ramach wizyt monitorujących po 90 i 180 dniach terapii. Mam jedno zastrzeżenie w zakresie „Schematu dawkowania leków w programie reumatoidalne zapalenie stawów” – pkt 1. podpunkt 2) „Zmiana postaci dożylniej tocilizumabu na podskórną może być przeprowadzona wyłącznie zgodnie z wymaganiami określonymi w aktualnej charakterystyce produktu leczniczego oraz pod nadzorem wykwalifikowanego personelu medycznego”. Uważam, że podpunkt ten powinien być usunięty z zapisu programu lekowego, gdyż obsługą programów lekowych dotyczących wszystkich leków biologicznych stosowanych w chorobach reumatycznych zajmuje się wykwalifikowany personel co jest warunkiem zakontraktowania tego świadczenia przez NFZ. Za bezpieczeństwo pacjenta odpowiada lekarz, który jest odpowiedzialny za dobór leku w pierwszej linii leczenia oraz jego zamianę na inny lek w przypadku braku skuteczności a w przypadku tocilizumabu na zmianę formy podania leku. Takie sformułowanie budzi podejrzenie, że leczenie innymi lekami biologicznymi w tym tocilizumabem dożylnym nie odbywa się pod nadzorem wykwalifikowanego personelu medycznego. Ponadto w ramach programów lekowych w reumatoidalnym zapaleniu stawów stosuje się leki zgodnie z charakterystyka produktu leczniczego co jest zaznaczone w podpunkcie 1) (...)”.

- Dr n. med. Bogdan Batko- Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii

„Dawkowanie – pkt 1 brzmi „inhibitory TNF alfa, tocilizumab i rytuksymab należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce produktu leczniczego ...” wobec takiego zapisu pkt 2 jest zbędny.

Zakres badań podczas kwalifikacji do leczenia oraz monitorowania skuteczności i/lub bezpieczeństwa jest klinicznie uzasadniony.”

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w leczeniu pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Europa:
 - Wielka Brytania – NICE <http://www.nice.org.uk/>
 - Szkocja – SMC <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
 - Walia – AWMSG <http://www.awmsg.org/>
 - Irlandia – NCPE <http://www.ncpe.ie/>
 - Francja – HAS <http://www.has-sante.fr/>
 - Niemcy – G-BA <https://www.g-ba.de/> oraz IQWiG <https://www.iqwig.de/>
- Kanada – CADTH <http://www.cadth.ca/> oraz PCODR <http://www.pcodr.ca>
- Australia – PBAC <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – PTAC <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 26.05.2017 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: RoActemra, Actemra, tocilizumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych dla tocilizumabu w postaci podskórnej. Kluczowe informacje z odnalezionych rekomendacji przedstawia tabela poniżej.

Odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje refundacyjne (SMC 2014, HAS 2016, CADTH 2015), w których wskazanie do stosowania tocilizumabu w postaci podskórnej było zgodne z wnioskiem refundacyjnym (leczenie w skojarzeniu z MTX aktywnej postaci RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie, lub którzy nie tolerowali uprzedniej terapii z zastosowaniem co najmniej jednego DMARD lub antagonisty TNF).

Dodatkowo odnaleziono 2 negatywne rekomendacje (SMC 2016, HAS 2015) dotyczące stosowania tocilizumabu w postaci podskórnej u pacjentów z aktywną, postępującą postacią RZS o nasileniu ciężkim nie leczonych wcześniej MTX.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Rekomendacje refundacyjne

Organizacja rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2016	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 uprzedniej terapii z zastosowaniem co najmniej jednego DMARD lub antagonisty TNF.	W czerwcu 2016 roku Komisja ponownie oceniała preparat RoActemra (podanie podskórne) w związku z pojawieniem się nowych danych z zakresu bezpieczeństwa. Decyzja Komisji o wpisaniu na listę leków refundowanych preparatu RoActemra została podtrzymana.
CADTH 2015	Leczenie aktywnej postaci RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie lub którzy nie tolerowali uprzedniej terapii z zastosowaniem co najmniej jednego DMARD lub antagonisty TNF lub obu.	Komitet CDEC rekomenduje stosowanie podskórnej postaci TOC do leczenia pacjentów z aktywną postacią RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, jeżeli spełnione zostaną następujące warunki: przynależność do tej samej listy co TOC i.v.; całkowity koszt leczenia TOC s.c. nie może przekraczać kosztu leczenia TOC i.v. Tocilizumab w postaci podskórnej podawany raz w tygodniu w badaniu SUMMACTA wykazał nie gorszą skuteczność od tocilizumabu podawanego dożylnie. W badaniu MUSASHI wykazano, że postać podskórna podawana raz na 2 tygodnie nie była gorsza od postaci dożylnej u pacjentów nie leczonych równocześnie innymi DMARD. Różnica kosztu tocilizumabu s.c. z tocilizumabem i.v. zależy będzie od odsetka pacjentów, którzy otrzymywali tocilizumab s.c. w leczeniu co tydzień lub co 2 tygodnie oraz masy ciała pacjenta.
SMC 2014	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 uprzedniej terapii z zastosowaniem co najmniej	Tocilizumab w postaci podskórnej jest ograniczony do stosowania zgodnie z obowiązującymi zasadami kwalifikowalności i kontynuacji biologicznych terapii w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Tocilizumab w połączeniu z MTX hamuje postęp uszkodzenia stawów i poprawia sprawność fizyczną. Badanie RCT III fazy przeprowadzone dla populacji dorosłych pacjentów z RZS wykazało, że podanie podskórne TOC nie było gorsze niż TOC w infuzji dożylnej, zbliżony odsetek pacjentów

Organizacja rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	jednego DMARD lub antagonisty TNF.	w analizowanych grupach osiągnęło odpowiedź kliniczną na leczenie zgodną z kryteriami ACR. Rekomendacja SMC uwzględnia korzyści płynące z programu dostępu pacjentów (PAS), które poprawią opłacalność podawania podskórnego tocilizumabu.
Populacja nieleczona wcześniej MTX		
SMC 2016	Leczenie aktywnej, postępującej postaci RZS o nasileniu ciężkim dorosłych pacjentów <u>nieleczonych wcześniej MTX</u> .	Tocilizumab w postaci podskórnej nie jest rekomendowany przez NHS u pacjentów z RZS wcześniej nie leczonych za pomocą MTX. Podmiot odpowiedzialny nie przekazał informacji dotyczących stosowania tocilizumabu w analizowanym wskazaniu.
HAS 2015	Leczenie aktywnej, postępującej postaci RZS o nasileniu ciężkim dorosłych pacjentów <u>nieleczonych wcześniej MTX</u> .	Rekomendacja negatywna Niewystarczające rzeczywiste korzyści w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, którzy wcześniej nie byli leczeni metotreksatem.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 40. Warunki finansowania produktu leczniczego RoActemra ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	refundacja bez ograniczeń	nie
Belgia	100%	refundacja bez ograniczeń	nie
Bułgaria	100%	refundacja bez ograniczeń	nie
Cypr	100%	refundacja bez ograniczeń	nie
Czechy	100%	refundacja bez ograniczeń	nie
Dania	100%	refundacja bez ograniczeń	nie
Estonia	100%	refundacja bez ograniczeń	nie
Finlandia	100%	refundacja bez ograniczeń	nie
Francja	100%	refundacja bez ograniczeń	nie
Grecja	100%	refundacja bez ograniczeń	nie
Hiszpania	100%	refundacja bez ograniczeń	nie
Holandia	100%	refundacja bez ograniczeń	nie
Irlandia	100%	refundacja bez ograniczeń	nie
Islandia	0%	produkt nie jest refundowany	nie
Liechtenstein	100%	refundacja bez ograniczeń	nie
Litwa	0%	produkt nie jest refundowany	nie
Luksemburg	100%	refundacja bez ograniczeń	nie
Łotwa	100%	refundacja bez ograniczeń	nie
Malta	0%	produkt nie jest refundowany	nie
Niemcy	100%	refundacja bez ograniczeń	nie
Norwegia	100%	refundacja bez ograniczeń	nie
Portugalia	100%	refundacja bez ograniczeń	nie
Rumunia	0%	produkt nie jest refundowany	nie
Słowacja	100%	refundacja bez ograniczeń	nie
Słowenia	100%	refundacja bez ograniczeń	nie
Szwajcaria	100%	refundacja bez ograniczeń	nie
Szwecja	100%	refundacja bez ograniczeń	nie
Węgry	100%	refundacja bez ograniczeń	nie
Wielka Brytania	100%	refundacja bez ograniczeń	nie
Włochy	100%	refundacja bez ograniczeń	nie

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, RoActemra jest refundowana w 26 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych) – Austrii, Belgii, Bułgarii, Cyprze, Czechach, Danii, Estonii, Finlandii, Francji, Grecji, Hiszpanii, Holandii, Irlandii, Liechtensteinie, Luksemburgu, Łotwie, Niemczech, Norwegii, Portugalii, Słowacji, Słowenii, Szwajcarii, Szwecji, Węgrzech, Wielkiej Brytanii oraz we Włoszech. Poziom refundacji ze środków publicznych wynosił 100%.

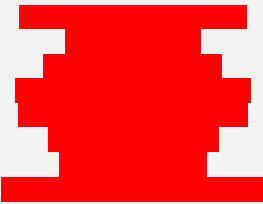
11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac wystąpiono do 6 ekspertów klinicznych z prośbą o opinię. Do dnia 30 maja 2017 r. uzyskano 5 opinii, z których decyzją Prezesa AOTMiT dopuszczono do przedstawienia w AWA trzy.

Dopuszczone do AWA opinie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Opinie ekspertów klinicznych dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Stanowisko za finansowaniem ze środków publicznych	Stanowisko przeciw finansowaniu ze środków publicznych
	<p>„Lek stosowany z dobrym efektem w postaci dożylniej w leczeniu RZS w 1,2,3 a czasem 4 linii leczenia tej choroby. Wykazuje również dużą skuteczność u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania lub nietolerancją metotreksatu. Zamiana formy dożylniej na podskórną pozwala zachować taką samą skuteczność, ale spowoduje brak konieczności hospitalizacji chorego w celu podania leku i skróci czas pobytu chorego w placówce medycznej zmniejszając tym samym koszty obsługi chorego. Jednocześnie aktywni zawodowo chorzy nie będą zwiększali absencji chorobowej, która była wynikiem zastosowania leku w postaci wlewu dożylnego”</p>	<p>„Stosowanie podskórne leku zmniejsza kontrolę nad tzw. compliance i adherence pacjenta co może mieć przełożenie na pogorszenie kontroli nad przebiegiem choroby i w przypadku ominięcia dawki powodować zaostrzenie choroby.</p> <p>Wnioskowana technologia nie powinna być droższa od formy dożylniej”</p>
<p>Prof. dr hab. Włodzimierz Samborski -Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii</p>	<p>„Tocilizumab stosowany dotychczas w formie dożylniej w ramach programu B.33 jest lekiem o bardzo wysokiej skuteczności. Dostępność formy podskórnej, dla chorych preferujących taką możliwość zmniejsza uciążliwość wynikającą z podawania dożylnego poprzez możliwość samodzielnego wstrzykiwania leku, ograniczając też zaangażowanie personelu medycznego w związku z brakiem hospitalizacji”</p>	<p>-</p>
<p>Dr n. med. Bogdan Batko Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii</p>	<p>„W randomizowanym, podwójnie zaślepionym placebo badaniu SUMMACTA obejmującym 1262 chorych na RZS z nieadekwatną odpowiedzią na syntetyczne LMPCH oceniono skuteczność i bezpieczeństwo tocilizumabu podawanego w dawce 162 mg co tydzień w porównaniu do dawki 8 mg/kg mc. podawanej dożylnie. W 24 tygodniu podobny odsetek pacjentów w grupach otrzymujących lek podskórnie i dożylnie osiągnął odpowiedź ACR 20, 50, 70 oraz remisję określoną na podstawie wskaźnika DAS28 (DAS28 <2,6), a także poprawę wskaźnika HAQ-DI jakości życia mierzonej SF-36.</p> <p>Po 24 tygodniach losowo zmieniono drogę podania leku z dożylniej na podskórną lub odwrotnie, bądź kontynuowano terapię tą samą formą leku z dożylniej na podskórną lub odwrotnie, bądź kontynuowano terapię tą samą formą leku. W obserwacji trwającej 97 tygodni stwierdzono dobrą, porównywalną skuteczność tocilizumabu podawanego zarówno w postaci podskórnej jak i dożylniej.</p> <p>Bezpieczeństwo jak i immunogenność określone dla tocilizumabu podawanego podskórnie były spójne ze znanym profilem bezpieczeństwa dla tocilizumabu podawanego dożylnie. Nie zaobserwowano nowych ani nieoczekiwanych działań niepożądanych leku przy zmianie drogi podania leku. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia były częstsze w grupie otrzymującej lek podskórnie w porównaniu do częstości reakcji w grupie otrzymującej lek dożylnie, w której porównano lek z placebo.</p> <p>W wieloośrodkowym, kontrolowanym prowadzonym metodą podwójnej ślepej próby, z udziałem 656 pacjentów po niepowodzeniu leczenia LMPCH (u około 20 % pacjentów stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie przynajmniej</p>	<p>-</p>

Ekspert	Stanowisko za finansowaniem ze środków publicznych	Stanowisko przeciw finansowaniu ze środków publicznych
	jednym inhibitorem TNF) wykazano zahamowanie progresji radiologicznej u otrzymujących podskórnie tocilizumab w porównaniu z placebo (wartość średnia mTSS 0,62 vs. 1,23, p= 0,0149; van Elteren). Wyniki te są spójne z wynikami obserwowanymi w przypadku pacjentów leczonych tocilizumabem podawanym dożylnie.”	

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

W toku prac wystąpiono do 1 organizacji reprezentującej pacjentów (Stowarzyszenie Reumatyków i ich Sympatyków im. Hanki Żechowskiej) z prośbą o opinię. Do dnia 29 maja 2017 r. uzyskano opinię, którą przedstawiono poniżej.

-

Stanowisko własne: „Dzięki dostępności leku w dwóch formach podania: we wlewach i ampułkostrzykawkach możliwe jest dokonanie wyboru formy podania w porozumieniu z reumatologiem przy poszanowaniu preferencji pacjenta. Dając pacjentowi większą swobodę, jednocześnie podnosi się jego jakość życia.”

Stanowisko za finansowaniem ze środków publicznych: Tocilizumab był finansowany ze środków publicznych w ramach programów lekowych w formie dożylniej wymagającej od pacjenta pobytu w miejscu podania kroplówki, co w przypadku chorych aktywnych zawodowo oraz mieszkających poza siedzibą ośrodka terapii biologicznej wymaga poświęcenia co najmniej kilkunastu dni w roku na przyjęcie leku. W przypadku tego samego leku w ampułkostrzykawkach możliwe jest zmniejszenie wizyt w ośrodku terapii biologicznej dzięki możliwości pobierania leku poza ośrodek i samodzielnemu wykonywaniu wstrzyknięć leku, co nie koliduje z codziennymi obowiązkami.”

Stanowisko przeciw finansowaniu ze środków publicznych: - brak.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 6 kwietnia 2017 r., znak PLA.4600.667.2016.3.JT (data wpływu do AOTMiT 07.04.2017 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: RoActemra, tocilizumab, roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 ampułko-strzykawki, kod EAN: 5902768001075.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych, o czym wnioskodawca, do wiadomości Ministra Zdrowia, został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 09.05.2017 r., znak OT.4351.12.2017.PW.2. Dnia 17.05.2017 r., otrzymano uzupełnienia względem wymagań minimalnych.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

Problem zdrowotny

ICD-10 M 05 (Serododatnie reumatoidalne zapalenie stawów) oraz 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 i inwalidztwa. W zależności od obecności lub braku autooprzeciwciał 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%. 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%.

Alternatywne technologie medyczne

Produkt leczniczy RoActemra (tocilizumab) w postaci dożylniej (i.v.)

Analiza skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno randomizowane badanie kliniczne SUMMACTA oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tocilizumabu w postaci podskórnej (TOC s.c.) w porównaniu do tocilizumabu w postaci dożylniej (TOC i.v.) w leczeniu pacjentów z RZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. W dodatkowej analizie bezpieczeństwa przedstawiono wyniki 2 badań RCT BREVACTA oraz MUSASHI, w których dawka TOC s.c nie była zgodna z wnioskowaną. W ramach uzupełnień wnioskodawca przedstawił także wyniki badania jednoramiennego Kivitz 2016, w którym analizie poddano pacjentów wcześniej leczonych w ramach badań SUMMACTA i BREVACTA.

Brak jest badań, w których analizowano wpływ porównywanych interwencji na przeżycie całkowite, a jakość życia była analizowana jako drugorzędowy punkt końcowy, przy wykorzystaniu kwestionariusz HAQ-DI.

Analiza skuteczności klinicznej: Stosowanie TOC s.c. w leczeniu pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wykazały zbliżony efekt terapeutyczny do TOC i.v. W badaniu SUMMACTA analizowana w ramach pierwszorzędowego punktu końcowego odpowiedź na leczenie zgodna z kryteriami ACR 20 nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami podczas 24 tyg. fazy zaślepionej jak i po 72 tygodniach fazy otwartej. Wskaźnik odpowiedzi na leczenie ACR 50 i ACR 70 również był porównywalny pomiędzy analizowanymi interwencjami, przeprowadzona analiza statystyczna dla punktów tych końcowych nie wykazała znamienności statystycznej wyników.

Ocena poprawy sprawności według kwestionariusza HAQ-DI w obu analizowanych okresach czasowych nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą przyjmującą TOC s.c. a TOC i.v. W obu analizowanych kohortach zarówno w fazie zaślepionej jak i otwartej u ponad 65% pacjentów odnotowano istotną klinicznie poprawę sprawności.

W badaniu SUMMACTA remisję choroby określano za pomocą 4 wskaźników aktywności choroby: DAS 28, CDAI, SDAI oraz kryteriów Booleana. Ocena w skali DAS 28 przeprowadzona w fazie zaślepionej nie wykazała istotnej statystycznej różnicy pomiędzy grupami TOC i.v. a TOC s.c. w populacji PP. Natomiast w fazie otwartej dla 97 tygodnia badania oszacowany przez wnioskodawcę parametr RB wykazał istotnie wyższy odsetek pacjentów pozostających w remisji w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej zarówno w populacji PP jak i ITT (dla PP: RB =1,15 (95% CI: 1,002; 1,314) dla ITT RB=1,15 (95% CI:1,03; 1,29)). Wykonana ocena w skali DAS 28 w podgrupach pacjentów o różnej masie ciała (<60 kg, 60-100 kg, >100 kg) w fazie open-label wykazała wyższy odsetek remisji w grupie TOC s.c. w 2 subpopulacjach pacjentów: pacjenci o masie ciała 60-100 kg; pacjenci o masie ciała >100 kg, różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie. Należy jednak podkreślić, że dane użyte przy oszacowaniu parametru RB użyto danych odczytanych z wykresu. Według autrów publikacji Burmester 2016 efektywność kliniczna, w tym m. in. remisja wg. DAS 28, była porównywalna dla obu porównywanych terapii w okresie od 24 do 97 tygodnia obserwacji.

Przeprowadzona ocena według pozostałych wskaźników remisji tj. CDAI, SDAI oraz kryteriów Booleana w obu analizowanych grupach terapeutycznych wskazywała na wystąpienie remisji choroby u podobnego odsetka pacjentów w 24 tygodniu oraz wg. CDAI i kryteriów Booleana w 97 tygodniu. Obliczone parametry korzyści względnej (RB) nie wykazały istotności statystycznej.

Parametry laboratoryjne CRP, OB: W fazie zaślepionej badania w obu badanych grupach stężenie CRP spadło po pierwszej dawce TOC i utrzymywało się poniżej górnej granicy normy przez 24 tygodnie trwania fazy. Analogiczne wyniki odnotowano dla wskaźnika OB. W fazie open-label stężenie CRP utrzymywało w granicach normy do 97 tygodnia leczenia. Średnia wartość OB w obu grupach pacjentów uległa obniżeniu podczas pierwszych 8 tygodni terapii, utrzymując się na niezmiennym poziomie podczas dalszego okresu leczenia.

Analiza bezpieczeństwa: W badaniu włączonym do analizy głównej nie raportowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi interwencjami (TOC s.c. vs TOC i.v.) w zakresie: zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zgonów czy utraty pacjentów z badania.

W fazie zaślepionej odnotowano 1 przypadek zgonu w grupie TOC i.v. (który według autorów badania został przypisany sepsie wywołanej bakteryjnym zapaleniem stawów) oraz brak zgonów w grupie TOC s.c. Podczas 97-tygodniowego okresu leczenia wśród pacjentów leczonych TOC s.c. odnotowano wystąpienie 4 zgonów, również 4 zgony odnotowano w grupie TOC i.v. Według autorów badania przyczyny zgonów w grupie TOC s.c. to: wstrząs, niedokrwienny udaru mózgu, zakrzepica, natomiast jeden pacjent zmarł z powodu nieznanych przyczyn. W grupie TOC i.v. przyczyną zgonu wśród 4 pacjentów były: ostra niewydolność oddechowa, niedokrwienny udar mózgu, sepsa oraz idiopatyczne zwłóknienie płuc.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami po 24 i 97 tygodniach leczenia. W fazie trwającej 24 tygodnie odnotowano 2 przypadki wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości w grupie TOC s.c. i 3 przypadki w grupie TOC i.v, trzech pacjentów z powodu poważnej reakcji nadwrażliwości zostało wycofanych z udziału w badaniu (TOC s.c.: n=2; TOC i.v.: n=1), nie wykazano różnic IS pomiędzy grupami TOC s.c. a TOC i.v. Podczas fazy otwartej również nie odnotowano różnic pomiędzy grupami w częstości występowania SAE. Odsetek pacjentów z nowotworami w obu analizowanych grupach terapeutycznych wyniósł mniej niż 1% w 24 tyg. badania. W grupie TOC s.c. odnotowano 2 nowotwory piersi i 1 nowotwór mózgu, natomiast w grupie TOC i.v. zdiagnozowano raka kolczystokomórkowego skóry. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym były zakażenia. W przypadku zakażeń górnych dróg oddechowych zaobserwowano IS przewagę TOC s.c. po 24 tygodniach leczenia. Natomiast w fazie przedłużonej częstość zakażeń ogółem była wyższa u pacjentów przyjmujących TOC i.v. niż TOC s.c., obliczony parametr ryzyka względnego plasował się na granicy istotności statystycznej (RR=1,09 (95% CI 1,00;1,20); p=0,051). W fazie zaślepionej ryzyko względne (RR) dla reakcji nadwrażliwości (ISR) ogółem (RR=4,27 (95% CI: 2,46;7,40)), rumienia (RR=5,60 (95% CI: 2,18;14,41) i iloraz szans oszacowany za pomocą metody Peto dla świądu (OR=7,54 (95% CI: 2,63; 21,63) wykazały znamienność statystyczną na niekorzyść TOC s.c. Po 97 tygodniach odnotowano istotnie wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły przypadki ISR w grupie TOC s.c. niż TOC i.v. (RR= 6,60 (95% CI: 2,59; 16,80), NNH=25 (95% CI: 20; 50)). Wśród pacjentów leczonych TOC s.c. odnotowano więcej przypadków zakażeń i zarażeń pasożytniczych w porównaniu do grupy otrzymującej TOC i.v. (RR 3,03 (2,04; 4,51)).

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa:

BREVACTA: zdarzenia niepożądane wystąpiły u 62,7% pacjentów w grupie TOC s.c. oraz 57,8% pacjentów w grupie PLC. Odnotowano 3 zgony w grupie TOC s.c., (według autorów badania przyczyną śmierci 2 pacjentów była sepsa, natomiast 1 pacjent zmarł w wyniku ciężkiej infekcji dolnych dróg oddechowych).

W grupie TOC s.c. wystąpiły również 3 przypadki nowotworów (rak podstawnokomórkowy, gruczolak trzustki, rak nerki), natomiast w grupie placebo nie odnotowano żadnego przypadku nowotworu.

Niepożądane reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ISR) częściej występowały w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej, jednak wszystkie ISR były o nasileniu łagodnym i nie wymagały przerwania leczenia czy wycofania pacjenta z badania. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami TOC s.c. vs PLC.

MUSASHI: w badaniu wystąpił jeden przypadek zgonu (według autorów badania z powodu nowotworu żołądka) w okresie obserwacji wynoszącym 108 tygodni. W ciągu 24 tygodni fazy RCT zdarzenia niepożądane wystąpiły u 89,0% pacjentów (154 z 173) z grupy TOC s.c. oraz u 90,8% pacjentów (157 z 173), a ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 7,5% pacjentów (13 z 173) z grupy TOC s.c. i 5,8% (10 z 173) pacjentów z grupy TOC i.v. Najczęstszym AE w obu grupach terapeutycznych były infekcje. W fazie RCT wśród pacjentów leczonych TOC s.c. odnotowano wyższą niż wśród pacjentów leczonych TOC i.v. częstość występowania reakcji w miejscu iniekcji ogółem oraz w dla rumienia. Uzyskane wyniki są istotnie statystycznie na korzyść pacjentów leczonych TOC i.v. Wszystkie zdarzenia niepożądane związane z wystąpieniem reakcji w miejscu iniekcji (ISR) występowały w stopniu łagodnym oraz nie prowadziły do wycofania pacjentów z leczenia.

Kivitz 2016: Podczas terapii TOC s.c. nie raportowano przypadków zgonu. Wśród pacjentów leczonych TOC s.c. kw udział w badaniu przerwało 16,8% pacjentów ogółem oraz 6,9% pacjentów utracono z powodu zdarzeń niepożądanych. W przypadku 84,4% pacjentów odnotowano wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego (821 zdarzeń). Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (TOC s.c. kw + TOC s.c. q2w) należały: infekcje górnych dróg oddechowych (19,8%), zapalenie zatok (11,1%), jak również zapalenie nosogardzieli (10,1%). Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 11% pacjentów leczonych TOC s.c. kw (30 zdarzeń) Liczba zdarzeń przypadająca na 100 pacjento-lat wynosi 14,2 (95% CI: 9,6; 20,2). Do najczęściej występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych (TOC s.c. kw + TOC s.c. q2w) należały: infekcje (3,7%), zaburzenia układu nerwowego (2,3%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (1,8%). Częstość występowania ciężkich infekcji wyrażona jako liczba zdarzeń przypadająca na 100 pacjento-lat wynosi 3,8 (95% CI: 1,6; 7,5). Wśród pacjentów leczonych TOC raz w tygodniu, obserwowano 28 reakcji w miejscu iniekcji (zdarzenie wystąpiło u 5 pacjentów). Immunogenność TOC s.c. jest niska (<1%) i nie jest związana z występowaniem ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest oparcie wnioskowania na małej ilości dowodów naukowych, odnaleziono tylko jedno badanie randomizowane SUMMACTA porównujące wnioskowaną technologię z komparatorem (TOC s.c. vs TOC i.v.). W badaniu nie przedstawiono wyników analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT) dla wszystkich istotnych klinicznie punktów końcowych, wyniki najczęściej były przedstawiane za pomocą analizy w grupach wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania (PP) co ogranicza ich wiarygodność. W analizie nie badano wpływu badanych interwencji na przeżycie a jakość życia była analizowana jako drugorzędowy punkt końcowy, przy pomocy kwestionariusza HAQ-DI.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z analizą podstawową wnioskodawcy stosowanie interwencji wnioskowanej w miejsce komparatora jest tańsze w dożywnym horyzoncie czasowym o [] PLN w wariacie bez uwzględnienia RSS oraz o [] PLN w wariacie z RSS. Wyniki z perspektywy płatnika publicznego są bardzo zbliżone do wyników z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Analiza progowa:

Maksymalna cena zbytu netto za opakowanie wnioskowanego produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab), roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 ampułko-strzykawki, kod EAN: 5902768001075 wynosi:

- nie uwzględniając RSS dla obu postaci TOC: z perspektywy NFZ – 4 017,84 PLN, z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) – 4 018,00 PLN;
- uwzględniając RSS dla obu postaci TOC: z perspektywy NFZ – [] PLN, z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) – [] PLN.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W wariantcie bez uwzględnienia RSS objęcie refundacją preparatu RoActemra (tocilizumab) spowoduje wygenerowanie oszczędności dla płatnika publicznego na poziomie 2,12 mln PLN w pierwszym roku refundacji oraz 2,28 mln PLN w drugim roku. Przy uwzględnieniu mechanizmu podziału ryzyka oszczędności z perspektywy NFZ wynoszą [REDAKTOWANE] PLN i [REDAKTOWANE] PLN, odpowiednio w pierwszym i drugim roku funkcjonowania programu lekowego.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi przedstawiono w rozdziale 8. „Uwagi do zapisów programu lekowego”.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje refundacyjne (SMC 2014, HAS 2016, CADTH 2015), w których wskazanie do stosowania tocilizumabu w postaci podskórnej było zgodne z wnioskiem refundacyjnym (leczenie w skojarzeniu z MTX aktywnej postaci RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie, lub którzy nie tolerowali uprzedniej terapii z zastosowaniem co najmniej jednego DMARD lub antagonisty TNF).

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Burmester 2016	G. R. Burmester, A. Rubbert-Roth, A. Cantagrel, S. Hall, P. Leszczynski, Daniel Feldman, M. J. Rangaraj, G. Roane, Ch. Ludivico, Min Bao, L. Rowell, C. Davies, E. F. Mysler; Efficacy and safety of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional DMARDs in patients with RA at week 9 (SUMMACTA); Ann Rheum Dis 2016;75:68–74. doi:10.1136/annrheumdis-2015-207281
Burmester 2014	G.R. Burmester, A. Rubbert-Roth, A. Cantagrel, S. Hall, P. Leszczynski, D. Feldman, M. J. Rangaraj, G. Roane, Ch. Ludivico, P. Lu, L. Rowell, Min Bao, E. F. Mysler; 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; 73:69–74 doi:10.1136/annrheumdis-2013-203523
Kivitz 2016	A. Kivitz, T. Wallace, E. Olech, M. Borofsky, J. Devenport, J. Pei, M. Michalska; Long-Term Safety and Efficacy of Subcutaneously Administered Tocilizumab for Adult Rheumatoid Arthritis: A Multicenter Phase 3b Long-term Extension Study; Rheumatol Ther (2016) 3:291–304 DOI 10.1007/s40744-016-0043-1
Kivitz 2014	A. Kivitz, E. Olech, M. Borofsky, B. M. Zazueta, F. Navarro-Sarabia, S. O. C. Radominski, J. T. Merrill, Lucy Rowell, C. Nasmyth-Miller, Min Bao, S. Wright, J. E. Pope; Subcutaneous Tocilizumab Versus Placebo in Combination With Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Rheumatoid Arthritis; Arthritis Care & Research Vol. 66, No. 11, November 2014, pp 1653–1661 DOI 10.1002/acr.22384
Ogata 2014	A. Ogata, K. Tanimura, T. Sugimoto, H. Inoue, Y. Urata, T. Matsubara, M. Kondo, Y. Ueki, M. Iwahashi, S. Tohma, S. Ohta, Y. Saeki, T. Tanaka; Phase III Study of the Efficacy and Safety of Subcutaneous Versus Intravenous Tocilizumab Monotherapy in Patients With Rheumatoid Arthritis; Arthritis Care & Research Vol. 66, No. 3, March 2014, pp 344–354
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ACR 2015	J. A. Singh et al.; 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis; ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY Vol. 68, No. 1, January 2016, pp 1–26 DOI 10.1002/art.39480 [dostęp: https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/ACR%202015%20RA%20Guideline.pdf]
CADTH 2015	CDEC FINAL RECOMMENDATION TOCILIZUMAB (Actemra — Hoffmann-La Roche Limited) Indication: Rheumatoid Arthritis [dostęp: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK349506/pdf/Bookshelf_NBK349506.pdf]
EULAR 2016	J. S. Smolen et al.; EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update; Ann Rheum Dis 2017; 0:1–18. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210715 [dostęp: http://ard.bmj.com/content/early/2017/03/17/annrheumdis-2016-210715]
Głuszko 2016	P. Głuszko, A. Filipowicz-Sosnowska, W. Tłustochowicz; Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego: Reumatoidalne zapalenie stawów; Reumatologia 2016; supl. 1: 4–11 DOI: 10.5114/reum.2016.59992
HAS 2016	COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis [dostęp: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14724_ROACTEMRA_PIS_NE_Avis1_CT14724.pdf]
HAS 2015	ROACTEMRA (tocilizumab), interleukin 6 receptor inhibitor [dostęp: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-10/roactemra_summary_ct14490.pdf]
NICE 2016	Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously treated with DMARDs or after conventional DMARDs only have failed [dostęp: https://www.nice.org.uk/guidance/ta375/resources/adalimumab-etanercept-infliximab-certolizumab-pegol-golimumab-tocilizumab-and-abatacept-for-rheumatoid-arthritis-not-previously-treated-with-dmards-or-after-conventional-dmards-only-have-failed-pdf-82602790920133]
NICE 2012	Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis [dostęp: https://www.nice.org.uk/guidance/ta247/resources/tocilizumab-for-the-treatment-of-rheumatoid-arthritis-pdf-82600436098501]
SMC 2016	Statement of Advice: tocilizumab (RoActemra®) 162mg Solution for Injection in Pre-Filled Syringe [dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/tocilizumab_RoActemra_Non_Sub_FINAL_Sept_2016_for_website.pdf]
SMC 2014	tocilizumab, 162mg, solution for injection in pre-filled syringe (RoActemra) [dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/tocilizumab_RoActemra_FINAL_July_2014_for_website.pdf]
Pozostałe publikacje	
AOTM 2014	Analiza weryfikacyjna AOTMiT: Nr. AOTM-OT-4351-28/2014; 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)”
AOTMiT 2015	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów: Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, lipiec 2015 http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/089/RPT/AOTMiT BOR 434 7 2015 20150710 MZIS.pdf
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. Rheumatology 2007;46:1345–1354.
ChPL RoActemra	Charakterystyka Produktu Leczniczego RoActemra

- DGL 2011** Załącznik nr 16 do Zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 roku
- 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. *J Med Econ.* 2012;15(3):576-85. doi: 10.3111/13696998.2012.665110. Epub 2012 Mar 9.
- EMA RoActemra** Assessment report : EMEA/H/C/000955/X/0030
- Genovese 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. *J Rheumatol.* 2013 Jun;40(6):768-80. doi: 10.3899/jrheum.120687. Epub 2013 Mar 1
- GUS 2014** GUS: Prognoza ludności na lata 2014-2050 <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosc/prognoza-ludnosc-na-lata-2014-2050-opracowana-2014-r-,1,5.html>
- Kaczor 2007** Kaczor M.P., Wójcik R. Analiza opłacalności stosowania inhibitorów TNF- α w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów w warunkach polskich. *Reumatologia* 2007; 45, 5: 268–275.
- Łaszewska 2014** Łaszewska A, Laskowska B, Natkaniec M et al. Przewlekłe choroby zapalne: naturalna historia choroby, epidemiologia, uwarunkowania ekonomiczne, Dane i analizy, Kraków 2014
- Malottki 2011** Malottki K, Barton P, Tsourapas A, Uthman AO, Liu Z, Routh K, 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. *Health Technol Assess* 2011;15(14).
- NFZ 2016** Uchwała Nr 23/2016/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 września 2016 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2016 r.
- 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. http://www.nursing.com.pl/p k/raport_ewidencja_pacjentow.pdf; Warszawa 2009
- RAISE 2013** Tlustochowicz M., Tlustochowicz W. Patients' preferences regarding biological treatment in doctors' and patients' opinions – the results of the RAISE* questionnaire survey. *Reumatologia* 2013; 51, 2: 113-118.
- Scarpato 2010** Scarpato, Salvatore, et al. "Patient preferences in the choice of anti-TNF therapies in rheumatoid arthritis. Results from a questionnaire survey (RIVIERA study)." *Rheumatology* 49.2 (2010): 289-294.
- Stevenson 2013** Stevenson MD, Archer R, Tosh J, Simpson E, Everson-Hock E, Stevens JW, Wailoo A, Hernandez M, Paisley S, Williams K, Scott D, Young A. 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*; 2013
- Żuber 2011** Żuber Z. et al., Etanercept treatment in juvenile idiopathic arthritis: The Polish registry; *Med Sci Monit*, 2011; 17(12): SR35-42

14. Załączniki

Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla tocilizumabu (RoActemra) w postaci podskórnej w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, [REDACTED]

[REDACTED] Kraków, październik 2016;

Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla tocilizumabu (RoActemra) w postaci podskórnej w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, [REDACTED]

[REDACTED] Kraków, październik 2016;

Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w postaci podskórnej w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, [REDACTED]

[REDACTED] Kraków, marzec 2017;

Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w postaci podskórnej w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, [REDACTED]

[REDACTED] Kraków, marzec 2017.

Załącznik 5. Pismo i uzupełnienia: Dotyczy: postępowania o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego RoActemra, tocilizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 amp-strz.; kod EAN 5902768001075 w programie lekowym „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”, Załączniki: „Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego RoActemra w odpowiedzi na uwagi Prezesa AOTMiT, znak OT.4351.12.2017.PW.2”.

Załącznik 6. Uzgodniony projekt programu lekowego.