



Rekomendacja nr 35/2017

z dnia 12 czerwca 2017r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego:
RoActemra, tocilizumab, roztwór do wstrzykiwań, 162 mg,
4 ampułko-strzykawkę w leczeniu 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)”**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego RoActemra, tocilizumab, roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 ampułko-strzykawkę w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz wyniki analiz farmakoekonomicznych, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego RoActemra we wnioskowanym wskazaniu.

Przedmiotem analiz farmakoekonomicznych było porównanie stosowania tocilizumabu w formie podskórnej do tocilizumabu w formie wlewu dożylnego u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Wyniki analizy klinicznej pozwalają na wnioskowanie w zakresie równoważności porównywanych technologii. Niemniej jednak należy zwrócić uwagę na wyniki analizy bezpieczeństwa, które wskazują na możliwe częstsze występowanie reakcji w miejscu wkłucia oraz zakażeń pasożytniczych w przypadku stosowania formy podskórnej tocilizumabu. Ponadto należy zwrócić uwagę na ograniczenia analizy związane z oparciem wnioskowania o 1 badanie RCT, którego część wyników odczytywana była z wykresów, co może wpływać na ich precyzję.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wskazuje, że stosowanie podskórnej formy tocilizumabu jest tańsze od wlewu dożylnego o ok. 20 tys. PLN w wariantcie bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka. Niemniej jednak kluczowym parametrem w modelu, który może



mieć wpływ na wielkość różnicy w kosztach jest waga pacjenta, która, zgodnie z oszacowaniami Agencji nie powinna być mniejsza niż 50 kg, aby tocilizumab s.c. był tańszy .

W ramach analizy wpływu na budżet wskazano, że objęcie wnioskowanej technologii medycznej refundacją generować może oszczędności na poziomie powyżej 2 mln PLN rocznie (w wariancie bez RSS). Istotne są przy tym założenia dotyczące liczby pacjentów, które w ramach analizy wydają się być założeniami konserwatywnymi i mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych oszczędności dla płatnika publicznego.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego RoActemra, tocilizumab, roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 ampułko-strzykawki, kod EAN: 5902768001075, cena zbytu netto: ██████████ PLN.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”, w ramach istniejącej grupy limitowej 1106.0, Tocilizumab . Wniosek zawiera propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS, gościec) jest przewlekłą chorobą układową tkanki łącznej o podłożu autoimmunologicznym. Charakteryzuje się nieswoistym zapaleniem symetrycznym stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych. Prowadzi ona do niepełnosprawności 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 tygodniu, 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%.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, w leczeniu RZS zaleca się stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, DMARD), które można podzielić na:

- klasyczne, niebiologiczne (syntetyczne) leki modyfikujące przebieg choroby (cDMARD),
- biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (bDMARD).

Zgodnie z Obwieszczeniem 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)) obecnie we wnioskowanym wskazaniu (w ramach II linii leczenia, czyli po niepowodzeniu leczenia niebiologicznymi DMARDs) finansowane są biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby: infliksymab, adalimumab, etanercept, certolizumab, golimumab, rytuksymab, tocilizumab w postaci dożyłnej (i.v.).

W ramach analiz jako komparator dla wnioskowanej technologii wskazano tocilizumab w postaci dożyłnej (i.v.), co w ocenie Agencji jest podejściem właściwym.

Opis wnioskowanego świadczenia

Tocilizumab (TOC), substancja czynna produktu leczniczego RoActemra, hamuje przekazywanie sygnału szlakiem pośredniczącym przez sIL-6R i mIL-6R. 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.

Wnioskowana postać leku jest dedykowana do wstrzyknięć podskórnych.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) RoActemra, wnioskowany lek 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.

Wskazanie refundacyjne (RZS) jest węższe niż zarejestrowane (zawężenie populacji wynika z kryteriów włączenia i wyłączenia z wnioskowanego programu lekowego).

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Ocenę skuteczności TOC podawanego podskórnie (s.c.) przeprowadzono w porównaniu z TOC i.v. Do analizy podstawowej włączono 3 randomizowane badania kliniczne (opisane w 4 publikacjach):

- SUMMACTA - porównanie: TOC s.c. vs. TOC i. v.
- MUSASHI - porównanie: TOC s.c. vs. TOC i. v.
- BREVACTA (dodatkowa analiza bezpieczeństwa) - porównanie TOC s.c. vs. placebo (PLC).

Liczba pacjentów włączonych do poszczególnych badań wynosiła 1262, 656, 348 osób, zaś okres obserwacji wynosił 97 tygodni (w badaniu MUSASHI okres obserwacji wynosił 24 tyg.). Hipoteza badawcza: badanie non-inferiority dla badań SUMMACTA, MUSASHI, superiority dla badania BREVACTA.

Zgodnie z oceną wiarygodności badań wg Cochrane badania charakteryzują się niskim ryzykiem wystąpienia błędu systematycznego. W skali Jadad badania ocenione zostały na 4-5/5 punktów - w badaniach MUSASHI, BREVACTA odjęto punkt z powodu brak opisu metody zaślepienia.

Dodatkowo w ramach wyszukiwania Agencji odnaleziono publikację Kivitz 2016, która opisywała jednoramienne badanie kliniczne (ocena wg. skali NICE wyniosła 7 na 8 punktów), prowadzone w warunkach próby otwartej (open label) trwającej do 84 tygodni. W badaniu analizowano efektywność kliniczną tocilizumabu podawanego podskórnym 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]. Pacjenci badania Kivitz 2016 byli uprzednio leczeni w ramach badań BREVACTA oraz SUMMACTA.

Skuteczność kliniczna

W badaniu SUMMACTA raportowano różnice istotne statystycznie dla analizowanych punktów końcowych, obejmujących:

- Remisję choroby wg wskaźnika DAS 28(<2,6) w ramieniu TOC s.c. po 97 tygodniach leczenia (ang. Disease Activity Score, skala uwzględnia liczbę obrzękniętych stawów, liczbę bolesnych stawów, ocenę stanu ogólnego. Zakres możliwych do uzyskania wartości wskaźnika wynosi od 0 do 9 punktów. Liczba punktów <2,6 oznacza remisję choroby):
 - dla populacji PP (ang. per protocol, populacja zgodna z protokołem badania) RB (ang. *relative benefit*, korzyść względna) = 1,15 (95% CI: 1,002; 1,314), o 15% wyższe prawdopodobieństwo uzyskania remisji choroby
 - dla populacji ITT (ang. *intention to treat*, populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem) RB= 1,15 (95% CI: 1,03; 1,29), o 15% wyższe prawdopodobieństwo uzyskania remisji choroby
 - dla populacji o wadze 60-100kg RB=1,20 (95% CI 1,003; 1,44), o 20% wyższe prawdopodobieństwo uzyskania remisji choroby
 - dla populacji o wadze >100 kg, RB=2,11 (95% CI 1,12; 3,98), ponad dwukrotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania remisji choroby.

Różnice nieistotne statystycznie zanotowano dla punktów końcowych:

- Ocena sprawności pacjenta wg indeksu upośledzenia HAQ-DI (ang. *HAQ Disability Index*) po 24 i 97 tygodniach leczenia. Kwestionariusz HAQ-DI dotyczy 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.
- Odpowiedź na leczenie wg ACR (ang. *American College of Rheumatology*) 20/50/70 po 24 i 97 tygodniach leczenia. Skala uwzględnia ocenę: liczby bolesnych stawów, liczby obrzękniętych stawów 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.
- Remisję choroby wg DAS 28 po 24 tygodniach leczenia dla populacji PP i ITT oraz po 24 i 97 tygodniach leczenia dla populacji o wadze <60 kg.
- Remisję choroby wg CDAI (ang. *clinical disease activity index*), SDAI (ang. *simplified disease activity index*), które uwzględniają analogiczne parametry jak w DAS 28 kryteria Booleana po 24. oraz 72 tyg. leczenia.

Skuteczność praktyczna

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca nie przedstawił badań dot. skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej.

Bezpieczeństwo

W badaniu SUMMACTA 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. Za przyczyny zgonów uznano: w grupie TOC s.c. wstrząs, niedokrwienny udar mózgu, zakrzepica, natomiast jeden pacjent zmarł z powodu nieznanych przyczyn, w grupie TOC i.v. ostra niewydolność oddechowa, niedokrwienny udar mózgu, sepsa oraz idiopatyczne zwłóknienie płuc.

Różnice istotne statystycznie w zakresie bezpieczeństwa zanotowano w zakresie :

- mniejsze ryzyko występowania zakażeń górnych dróg oddechowych, RR (ryzyko względne ang. relative risk, risk ratio)=0,63 (95% CI 0,44;0,9) (24 tyg.) w grupie TOC s.c
- ponad 4 krotnie wyższe ryzyko wystąpienia reakcji w miejscu iniekcji ogółem (ISR), RR=4,27 (95% CI 2,46;7,40) (24 tyg.) w grupie TOC s.c
- ponad 5 krotnie wyższe ryzyko wystąpienia rumienia dla 24 tyg. okresu obserwacji, RR=5,60 (2,18;14,41) i ponad 6 krotnie wyższe ryzyko wystąpienia rumienia dla 97 tyg. okresu obserwacji RR=6,60 (2,59;16,8) w grupie TOC s.c
- ponad 7 krotnie wyższe ryzyko wystąpienia świądu, RR=7,54 (2,63; 21,63) (24 tyg.) w grupie TOC s.c
- ponad 3 krotnie wyższe ryzyko wystąpienia zakażeń i zarażeń pasożytniczych, RR=7,54 (2,63; 21,63) (24 tyg.) w grupie TOC s.c

W badaniu BREVACTA 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 u 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 TOS s.c. vs PLC.

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 zdarzeniem niepożadnym 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 wynik jest istotny 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.

W publikacji Kivitz 2016 wskazano, że 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).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) RoAtemra do zdarzeń niepożądanych występujących często i bardzo często należą: leukopenia, neutropenia, zapalenie spojówek, ból brzucha, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka, obrzęki obwodowe, reakcje nadwrażliwości, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie podskórnej tkanki łącznej, zapalenie płuc, opryszczka wargowa, półpasiec, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, zwiększenie masy ciała, zwiększenie bilirubiny całkowitej, ból głowy, zawroty głowy, kaszel, duszność, wysypka, świąd, pokrzywka, nadciśnienie, zapalenie uchyłków jelita i hipercholesterolemia.

Odnaleziono dokument Agencji Żywności i Leków w którym, 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.

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

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa TOC s.c. vs TOC i.v zostało oparte o 1 badanie RCT.

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Należy zwrócić uwagę na różnice pomiędzy kryteriami włączenia do badania SUMMACTA a kryteriami wnioskowanego programu lekowego. W badaniu włączano pacjentów już po 1 niepowodzeniu terapii tradycyjnymi DMARD, natomiast w programie pacjent kwalifikowany jest po niepowodzeniu minimum 2 terapii z wykorzystaniem DMARD.
- 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, przez co dane te mogą nie być precyzyjne. Ponadto w zakresie punktu końcowego opisującego wyniki laboratoryjne niemożliwe było przeprowadzenie analizy statystycznej wyników.
- Ocena jakości życia była analizowana jako drugorzędowy punkt końcowy, przy użyciu kwestionariusza HAQ-DI, który nie jest pełnowartościowym narzędziem do oceny jakości życia, ze względu na fakt, że stanowi on jedynie część pełnego kwestionariusza HAQ. W stosunku do najczęściej/standardowo używanego kwestionariusza EQ-5D, HAQ-DI nie zawiera wszystkich domen związanych z oceną jakości życia – pominięte są domeny psychiczne („Anxiety/depression”).

- 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;
- Ze względu na ograniczoną wielkość badanej populacji nie jest możliwa ocena występowania rzadkich zdarzeń niepożądanych.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 130 002 zł (3 x 43 334 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę użyteczności kosztowej TOV s.c. przeprowadzono względem TOC i.v., przy użyciu analizy minimalizacji kosztów (CMA) w dożywotnym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i wspólnej (pacjent+NFZ). W analizie uwzględniono koszt leków (TOC s.c., TOC i.v., metotreksat), koszty związane z realizacją programu lekowego (kwalifikacja do programu lekowego, podanie leków, diagnostyka i monitorowanie), 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.

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

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.).

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Podstawowa niepewność wnioskowania wynika ze zmienności masy ciała leczonych pacjentów, od której uzależnione są koszty TOC i.v. W ramach analizy wrażliwości parametr ten był testowany i wnioskowanie nie uległo zmianie. Niemniej jednak w ramach obliczeń własnych przeprowadzono szacunki związane z wyznaczeniem granicznej wartości masy ciała pacjenta, przy której dochodzi do zmiany wnioskowania z analizy.
- W ramach analizy wnioskodawcy przyjęto, 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 wnioskowania z analizy.

Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych oszacowano minimalną masę ciała pacjenta, przy której stosowanie TOC s.c. jest tańsze od TOC i.v.

Uwzględniając RSS dla obu postaci TOC oraz nie uwzględniając różnic w kosztach podania leków (założenie skrajnie konserwatywne) można przyjąć, że minimalna masa ciała wynosi około 59 kg.

Natomiast przyjmując założenia odnośnie kosztów podania leków zgodne z analizą podstawową wnioskodawcy 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 wnioskodawcy i jest znacznie wyższa niż graniczna masa ciała, przy której dochodzi do zmiany wnioskowania z CMA.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

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 – ████████ PLN;
- z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) – ████████ PLN.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzono uwzględniając horyzont czasowy wynoszący 2 lata, z perspektywy NFZ. Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie TOC s.c. po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi 408 i 439 pacjentów w kolejnych latach finansowania. W ramach analizy uwzględniono koszt leków biologicznych (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliksymab, rytuksymab, tocilizumab s.c., tocilizumab i.v.), koszty podania leków w ramach programu lekowego.

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 [] mln PLN i [] mln PLN, odpowiednio w pierwszym i drugim roku funkcjonowania programu lekowego.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono:

- wariant minimalny - liczebność populacji docelowej na poziomie 242 osoby w obydwu latach analizy,
- wariant maksymalnym - liczebność populacji docelowej na poziomie 649 i 782 osoby.

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,
- 5,13 mln PLN (I rok refundacji) i 6,18 mln PLN (II rok refundacji) w wariantcie maksymalnym.

Przy uwzględnieniu instrumentu podziału ryzyka roczne oszczędności płatnika będą na poziomie:

- [] PLN w wariantcie minimalnym w obydwu latach analizy
- [] PLN i [] PLN w wariantcie maksymalnym

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- Liczebność populacji docelowej została oszacowana 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, takie jak średnie dawkowanie TOC i.v. dla pacjentów z RZS i MIZS czy wskaźnik udziału dzieci z MIZS. W ramach oszacowań nie uwzględniono natomiast 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. Należy podkreślić, że weryfikacja oszacowań wnioskodawcy wskazuje na zaniżoną liczebność populacji, co stanowi podejście konserwatywne (im większa populacja docelowa tym większe oszczędności dla płatnika).

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano 4 dokumenty opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu RZS:

- European League Against Rheumatism (EULAR 2016),
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2012 i NICE 2016) ,
- American College of Rheumatology (ACR 2015).

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.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych dla tocilizumabu w postaci podskórnej:

- 3 pozytywne rekomendacje (wskazanie prawie takie samo jak we wniosku)
 - Scottish Medicines Consortium - SMC 2014,
 - Haute Autorité de Santé - HAS 2016,

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH 2015
- 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.

W negatywnej rekomendacji HAS 2015 wskazano, na niewystarczające rzeczywiste korzyści w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, którzy wcześniej nie byli leczeni metotreksatem.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, RoActemra jest refundowana w 26 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), w tym w 6 o PKB *per capita* zbliżonym do Polski (Estonia, Grecja, Łotwa, Portugalia, Słowacja, Węgry). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosił 100% we wszystkich krajach.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 06.04.2017r., . Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.667.2016.3.JT), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: RoActemra, tocilizumab, roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 ampułko-strzykawki, kod EAN: 5902768001075, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 59/2017 z dnia 12 czerwca 2017 roku w sprawie oceny leku RoActemra (tocilizumab) kod EAN: 5902768001075, we wskazaniu: 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)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 59/2017 z dnia 12 czerwca 2017 roku w sprawie oceny leku RoActemra (tocilizumab) kod EAN: 5902768001075, we wskazaniu: 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)”
2. Analiza weryfikacyjna nr OT.4351.12.2017, 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)”. Data ukończenia: 2 czerwca 2017 r.