



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 109/2018 z dnia 21 maja 2018 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, RoActemra (tocilizumab) we wskazaniu: choroba Takayasu (ICD-10: M31.4)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, RoActemra (tocilizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 20 mg/ml, we wskazaniu: choroba Takayasu (ICD-10: M31.4).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Zapalenie tętnic Takayasu jest rzadką, uogólnioną chorobą zapalną o nieznaną etiologię, obejmującą duże naczynia tętnicze, w tym aortę i jej duże gałęzie, występującą najczęściej u kobiet w wieku reprodukcyjnym. Przyczyny choroby nie są w pełni znane, postuluje się udział mechanizmów immunologicznych. Ostre objawy choroby, zazwyczaj rzekomogrypowe lub rzekomoreumatyczne, ustępują samoistnie, jednakże w fazie przewlekłej dochodzi do pojawienia się zwężeń i niedrożności naczyń, a objawy kliniczne zależą od lokalizacji niedrożnych lub zwężonych naczyń.

W zaawansowanej fazie choroby, rokowanie jest bardzo poważne, tylko u 50% chorych leczonych kortykosteroidami udaje się uzyskać remisję. Choroba może prowadzić do bardzo poważnych powikłań, w tym do udaru mózgu, niewydolności krążenia, nadciśnienia płucnego czy utraty wzroku.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Literatura dotycząca skuteczności tocilizumabu we wnioskowanym wskazaniu jest stosunkowo ograniczona. Jednakże dostępne dane kliniczne pochodzące z badania TAKT (randomizowane badanie III fazy, podwójnie zaślepienie i kontrolowane placebo, publikacja Nakaoka 2018) wykazało, że u pacjentów z oporną na leczenie glikokortykosteroidami chorobą Takayasu (w populacji ITT) tocilizumab podawany podskórnie wydłuża czas do nawrotu, jednakże nieistotnie statystycznie ($p=0,059$). W populacji PPS osiągnięto istotne wydłużenie czasu do nawrotu ($p=0,034$). W populacji PPS wykazano także, że po 24 tygodniach 51,7% pacjentów w grupie leczonej nie miała nawrotu



choroby w porównaniu z 16.7% w grupie placebo. Profil bezpieczeństwa tocilizumabu był zadowalający. Należy jednakże podkreślić, że badanie było przeprowadzone na niewielkiej grupie pacjentów, dlatego uzyskane dane należy traktować z należytą ostrożnością.

Dane pochodzące z prospektywnego badania jednoramiennego (Kong 2018) wskazują, że u pacjentów z chorobą Takayasu leczonych glikokortykosteroidami w skojarzeniu z tocilizumabem lub cyklofosfamidem większość objawów podmiotowych uległa poprawie po 6 mies. obserwacji względem okresu sprzed rozpoczęcia terapii. Nie wykazano różnic w skuteczności ocenianej jako zmniejszanie aktywności choroby pomiędzy badanymi grupami.

Z kolei w retrospektywnych badaniach wielośrodkowych (Mekinian 2015 i Mekinian 2018) nie zanotowano istotnej statystycznie różnicy w całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie tocilizumabem w porównaniu do leczenia antagonistami TNF- α po 3, 6, 12 mies. leczenia. Poziom CRP (ocena aktywności choroby wg NIH) był istotnie statystycznie mniejszy w grupie pacjentów leczonych tocilizumabem w porównaniu z antagonistami TNF- α po 12 mies. leczenia. Dienne dawki glikokortykosteroidów w grupie pacjentów leczonych tocilizumabem w porównaniu z antagonistami TNF- α nie różniły się istotnie po 12 mies. leczenia. Po 3-letnim okresie leczenia odsetek osób wolnych od nawrotu wyniósł 85,7% w grupie leczonej tocilizumabem i 91% w grupie otrzymującej inhibitory TNF- α .

W badaniu Mekinian 2018, po 3, 6, 12 i 18 mies. wykazano istotną statystycznie poprawę stanu klinicznego względem początku terapii w czasie terapii tocilizumabem ocenianej jako aktywność choroby wg NIH. Poziom CRP uległ istotnemu statystycznie zmniejszeniu po 3, 6, 12 i 18 mies. terapii względem początku terapii. Dienne dawki glikokortykosteroidów po 3, 6, 12 i 18 mies. uległy istotnemu statystycznie zmniejszeniu w porównaniu do początku terapii. Ponadto, stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie odsetka osób z aktywnością lub progresją choroby w ocenie radiologicznej po 3, 6, 12 i 18 mies. terapii (obniżenie odsetka z 83% w momencie rozpoczęcia terapii do 20% w 6 mies., 17% w 12 mies. i 50% w 18 mies.).

Bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania tocilizumabu w porównaniu z placebo oceniane w badaniu TAKT było zadowalające. Zdarzenia niepożądane raportowano u 14 osób leczonych tocilizumabem (77,8%) i 11 (61,1%) osób otrzymujących placebo. Jedna osoba z grupy tocilizumabu i 2 osoby z grupy placebo miały ≥ 1 ciężkie zdarzenie niepożądane. Żadne z powyższych ciężkich zdarzeń niepożądanych nie zostało zakwalifikowane jako związane ze stosowanym leczeniem. W badaniach obserwacyjnych bezpieczeństwo tocilizumabu było zbliżone do antagonistów TNF α . Dane pochodzące z badań nad tocilizumabem

u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów wskazują, że najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowej i gardła, ból głowy, nadciśnienie tętnicze i zwiększenie aktywności ALAT.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy RoActemra (tocilizumab) został zarejestrowany między innymi w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym, postępującym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (w skojarzeniu z MTX lub w monoterapii), w leczeniu czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o początku uogólnionym (uMIZS) (w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX) oraz w leczeniu czynnego wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (wMIZS). Należy podkreślić, że wnioskowane wskazanie nie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Zdaniem ekspertów klinicznych, biorąc pod uwagę dotychczasowe doświadczenia ze stosowania tocilizumabu, w tym także u chorych z innymi typami zapalenia naczyń korzyści z zastosowania tocilizumabu we wnioskowanym wskazaniu przewyższają ryzyko.

Konkurencyjność cenowa

W chwili obecnej, we wnioskowanym wskazaniu nie jest zarejestrowana żadna inna technologia medyczna. Standardowa terapia polega na przewlekłym stosowaniu glikokortykosteroidów, które nie są skuteczne u około 50% leczonych pacjentów. Zgodnie z rekomendacjami w leczeniu choroby Takayasu w III linii leczenia nie zaleca się innych leków poza tocilizumabem. W związku z powyższym ocena konkurencyjności cenowej nie jest możliwa do przeprowadzenia.

Leczenie pojedynczego pacjenta maksymalnymi dawkami przez okres 1 roku wiąże się z kosztami około 77 tys. zł.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Liczebność populacji docelowej (tj. liczby pacjentów z ocenianym wskazaniem, która mogłaby przyjmować tocilizumab) zgodnie z szacunkami ekspertów wynosi od 4 do 634 osób. Przy założeniu takiej liczebności populacji oraz maksymalnego dawkowania, łączny koszt rocznej terapii może wynieść od 307 tys. zł do 48,76 mln zł.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Możliwość zastosowania tocilizumabu wymieniono w 2 z 5 odnalezionych rekomendacji dotyczących leczenia choroby Takayasu – wytyczne brytyjskie NHS 2016 i włoskie ISR 2012. Według wytycznych brytyjskich, tocilizumab stosuje się u osób dorosłych w III linii leczenia, po niepowodzeniu terapii I

(sterydy+DMARD) i II linii (sterydy + cyklofosfamid/DMARD) leczenia. Według wytycznych włoskich, tocilizumab może być stosowany w okresie utrzymującej się aktywności choroby trwającej ≥ 6 miesięcy lub z ≥ 2 rzutami lub nawrotami, pomimo odpowiedniego leczenia GKS i zastosowania ≥ 1 leku immunosupresyjnego. W wymienionych wytycznych nie wskazano technologii alternatywnej, możliwej do zastosowania zamiast tocilizumabu w leczeniu choroby Takayasu w III linii leczenia.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.16.2018 „RoActemra (tocilizumab) we wskazaniu: choroba Takayasu (ICD-10: M31.4)”. Data ukończenia: 16 maja 2018 r.