



Opinia nr 19/2018

z dnia 25 maja 2018 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku RoActemra (tocilizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 20 mg/ml, we wskazaniu: Choroba Takayasu (ICD-10: M31.4) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku RoActemra (tocilizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 20 mg/ml, we wskazaniu: Choroba Takayasu (ICD-10: M31.4), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa, za zasadne objęcie finansowaniem tocilizumabu we wskazaniu choroba Takayasu.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi w ocenianym wskazaniu zaleca się stosowanie tocilizumabu. Ponadto we wnioskowanym wskazaniu nie istnieje alternatywna technologia medyczna, możliwa do zastosowania.

W ramach analizy skuteczności klinicznej odnaleziono 4 publikacje odnoszące się do efektywności tocilizumabu w chorobie Takayasu. Wyniki badań wskazują na możliwe korzyści ze stosowania tocilizumabu w zakresie remisji choroby, czy też zmniejszenia objawów.

Należy mieć jednak na uwadze, że w większości ocenianych punktów końcowych w badaniach nie osiągnięto znamienności statystycznej, zaś badania charakteryzowały się ograniczeniami, które mogą przekładać się na skuteczność leczenia w rzeczywistej praktyce, m.in. badanie TAKT dotyczyło innej postaci leku, zaś pozostałe badania stanowiły próby obserwacyjne, w której wzięła udział niewielka liczba pacjentów.

Przedmiot zlecenia



Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku RoActemra (tocilizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka á 20 mg/ml, we wskazaniu: Choroba Takayasu (ICD-10: M31.4), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938 z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Zapalenie tętnic Takayasu (TAK, ang. Takayasu arteritis) – klasyfikacja ICD-10: M31.4 - zespół łuku aorty (zespół Takayasu) – to zapalenie, często ziarniniakowe aorty i jej gałęzi, rzadziej innych tętnic, np. płucnych. Schorzenie jest również określane jako „choroba bez tętna”, ponieważ w niektórych przypadkach tętno w częściach dystalnych (obwodowych) kończyn może zanikać lub być nierówne. Początkowo zwykle występują objawy rzekomogrypowe lub rzekomoreumatyczne – stan podgorączkowy, uczucie osłabienia, ból mięśni i stawów, niekiedy bolesność tętnic szyjnych. Pierwszym objawem choroby może być przypadkowo wykryty rozległy tętniak aorty piersiowej. Ostre objawy zwykle samoistnie ustępują. W fazie przewlekłej występują objawy zwężeń i niedrożności tętnic. Przyczyny choroby Takayasu są nieznane. W patogenezie choroby ważną rolę odgrywają komórki T, monocyty i makrofagi wzmacniane przez cytokiny.

Całkowita chorobowość wynosi 2,6/mln mieszkańców (choroba rzadka). Średni wiek wystąpienia choroby to 23 lata. Według opinii eksperta, tylko u 50% chorych leczonych kortykosteroidami udaje się uzyskać remisję. Choroba Takayasu przebiega z okresami zaostrzeń i remisji. W przypadku utrzymywania się stanu zapalnego dochodzi do powstania powikłań.

Alternatywne technologie medyczne

W wytycznych klinicznych w wskazuje się na możliwość zastosowania w ocenianym problemie zdrowotny glikokortykosteroidów, leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby i leków anty-TNF α .

Biorąc jednak pod uwagę zapisy ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej, procedura ratunkowego dostępu do technologii lekowych jest wszczynana w przypadku, gdy „jest to niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia świadczeniobiorcy we wskazaniu występującym u jednostkowych pacjentów, a zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych” założyć należy, że wskazanie ze zlecenia MZ dotyczy ostatniej linii leczenia choroby.

Po uwzględnieniu informacji zawartych w wytycznych klinicznych, opinii eksperta, Obwieszczeniu MZ uznano, że we wnioskowanym wskazaniu nie istnieje alternatywna technologia medyczna, możliwa do zastosowania w leczeniu choroby Takayasu. w związku z czym uznać należy, że komparatorem jest najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care, BSC)

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Substancją czynną produktu leczniczego RoActemra jest tocilizumab (TCZ), który 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.

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),
- w leczeniu czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o początku uogólnionym (uMIZS) u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i kortykosteroidami systemowymi,
- w leczeniu czynnego wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (wMIZS; czynnik reumatoidalny pozytywny lub negatywny oraz postać nielicznostawowa, rozszerzająca) u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na wcześniejsze leczenie MTX.

Produkt RoActemra może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub u pacjentów, u których kontynuacja leczenia metotreksatem nie jest wskazana.

Wnioskowane wskazanie dotyczy choroby Takayasu, co jest wskazaniem pozarejestryjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Do analizy klinicznej włączono:

- 1 badanie III fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem kontrolowane placebo (badanie TAKT, publikacja Nakaoka 2018), dotyczące zastosowania tocilizumabu u chorych z oporną na leczenie chorobą Takayasu. Do badania włączono 36 pacjentów, nie podano okresu obserwacji;
- 1 badanie obserwacyjne prospektywne - Kong 2018. W badaniu oceniano skuteczność tocilizumabu (TCZ) i cyklofosfamidu (CTX) u pacjentów z chorobą Takayasu. Liczba pacjentów z ocenianym wskazaniem wynosiła 24;
- 2 publikacje Mekinian 2015 i Mekinian 2018, przedstawiające wyniki retrospektywnych wieloośrodkowych badań obserwacyjnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leków biologicznych (w tym tocilizumabu) w chorobie Takayasu (Mekinian 2015) i tocilizumabu w chorobie Takayasu (Mekinian 2018). W badaniach udział wzięło 49 i 46 pacjentów.

Skuteczność

Badanie TAKT

W zakresie ocenianych punktów końcowych w żadnym nie osiągnięto różnic istotnych statystycznie:

- Nawrót choroby wystąpił u 8 z 18 osób leczonych TCZ i u 11 z 18 osób otrzymujących placebo (PLC) w analizie ITT; mediana czasu leczenia wyniosła 19,00 tyg. w ramieniu TCZ i 12,86 tyg. w ramieniu PLC. Czas do wystąpienia nawrotu TAK był nieistotnie statystycznie dłuższy w grupie leczonej TCZ niż w grupie otrzymującej PLC (pierwszorzędowy punkt końcowy). Wyniki analizy ITT (ang. intention to treat, zgodna z zaplanowanym leczeniem) wykonane przez badaczy były

bardziej korzystne dla ramienia interwencji niż placebo (HR=0,41 [95,41%CI: 0,15; 1,10]). Odsetki osób wolnych od nawrotu TAK w 24 tyg. obserwacji wyniosły 50,6% [95%CI: 25,4%; 75,8%] w grupie leczonej TCZ i 22,9% [95%CI: 0,4%; 45,4%] w grupie, która otrzymywała PLC.

- Nawrót TAK wystąpił u 7 z 16 osób leczonych TCZ i u 11 z 17 osób otrzymujących PLC w analizie PP; mediana czasu leczenia wyniosła 21,00 tyg. w ramieniu TCZ i 12,86 tyg. w ramieniu PLC. Czas do wystąpienia nawrotu TAK był nieistotnie statystycznie dłuższy w grupie leczonej TCZ niż w grupie otrzymującej PLC. Wyniki analizy PP (ang. per protocol, zgodna z protokołem badania) wykonane przez badaczy były bardziej korzystne dla ramienia interwencji niż placebo, jednak różnica ta nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej (HR, ang. hazard ratio, hazard względny =0,34 [95,41%CI: 0,11; 1,00], p=0,0345). Odsetki osób wolnych od nawrotu TAK w 24 tyg. obserwacji wyniosły 51,7% [95%CI: 25,3%; 78,0%] w grupie leczonej TCZ i 16,7% [95%CI: 0,0%; 37,5%] w grupie, która otrzymywała PLC.

W zakresie drugorzędowych punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą leczoną TCZ a grupą otrzymującą PLC w długości czasu do nawrotu TAK wg definicji Kerra oraz w długości czasu do nawrotu TAK wg objawów klinicznych.

Dawka GKS w czasie nawrotu choroby lub na końcu badania została zmniejszona do dawki minimalnej u 8 osób leczonych TCZ i 3 osób otrzymujących PLC. Ponieważ faza podwójnie zaślepiona badania TAKT zakończyła się w momencie osiągnięcia 19 nawrotów, 3 osoby leczone TCZ i 3 osoby otrzymujące placebo zakończyły udział w tej części badania bez nawrotu TAK zanim osiągnęły moment, w którym dawka GCS mogła być zmniejszona do minimum.

Badanie Kong 2018

Po 6 mies. leczenia średnia dawka zakumulowana TCZ wyniosła 3751,11 mg (SD, ang. standard deviation, odchylenie standardowe=4483,82 mg), zaś CTX wyniosła 4,82 mg (SD=1,31 mg).

Po 6 mies. obserwacji 8 os. (88,89%) w grupie TCZ było w stanie remisji wg kryteriów Kerra (wg kryteriów choroba aktywna występuje, kiedy wystąpią objawy TAK lub nastąpi pogorszenie 2 lub więcej następujących objawów: objawy ogólnoustrojowe (gorączka, objawy ze strony układu mięśniowo-szkieletowego, bez zidentyfikowania innych przyczyn), podwyższony wskaźnik opadania erytrocytów, cechy niedokrwienia naczyniowego lub zapalenia).

W obu grupach większość objawów przedmiotowych uległa poprawie, jednak z objawów podmiotowych poprawie nie uległo nadciśnienie tętnicze i asymetria nadciśnienia tętniczego. Objawy podmiotowe, takie jak gorączka, osłabienie, chromanie, amauroza, bóle/zawroty głowy, ból w klatce piersiowej uległy nieistotnemu statystycznie zmniejszeniu w obu grupach po 6 mies. obserwacji w porównaniu z okresem baseline.

Zanotowano istotne statystycznie zmniejszenie aktywności choroby w obu grupach (TCZ i CTX) po 6 mies. leczenia w porównaniu do okresu baseline zarówno w skali Kerra jak i ITAS 2010 (ang. Indian Takayasu Clinical Activity Score, dotyczy oceny aktywności choroby Takayasu, zawiera 44 zagadnienia dotyczące stanu zdrowia pacjenta pogrupowane w 7 kategorii, w zależności od systemu/układu. Im wyższy wynik punktowy, tym większa aktywność choroby Takayasu i tym gorszy stan pacjenta).

Po 6 mies. leczenia, u połowy pacjentów leczonych TCZ dawki sterydów zmniejszono z 30 mg/dz. (rozstęp ćwiartkowy: 15-40 mg/dz.) do 10 mg/dz. (rozstęp ćwiartkowy: 6,25-15 mg/dz.).

Badanie Mekinian 2015

W badaniu zanotowano wynik istotny statystycznie jedynie dla punktu końcowego: poziom białka C-reaktywnego - CRP (ocena aktywności choroby wg National Institutes of Health). Był on mniejszy w grupie pacjentów leczonych tocilizumabem w porównaniu z antagonistami TNF- α po 12 mies. leczenia

Brak różnic istotnych statystycznie zanotowano w zakresie:

- różnicy w całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie tocilizumabem w porównaniu z antagonistami TNF- α po 3, 6, 12 mies. leczenia.
- Diennej dawki prednizonu, były one mniejsze w grupie pacjentów leczonych tocilizumabem w porównaniu z antagonistami TNF- α po 12 mies. leczenia.

Liczba pacjentów z objawami naczyniowymi była podobna w grupie osób leczonych TCZ (1 os. – 7%) co w grupie osób otrzymujących inhibitory TNF- α (7 - 13%).

Liczba osób, które zostały poddane naczyniowemu zabiegowi interwencyjnemu w grupie TCZ była podobna co w grupie osób otrzymujących inhibitory TNF- α (odpowiednio 1 o.s – 7% vs 6 os. – 11%).

Po 3 letnim okresie leczenia odsetek osób wolnych od nawrotu TAK wyniósł 85,7% w grupie leczonej TCZ i 91% w grupie leczonej inhibitorami TNF- α (różnica nieistotna statystycznie).

Badanie Mekinian 2018

W badaniu zanotowano wyniki istotne statystycznie:

- W momencie rozpoczęcia terapii TCZ połowa osób uzyskała wynik aktywności TAK wg NIH 3 (mediana=3, zakres: 2-3), tj. wykazywała ogólnoustrojowe objawy kliniczne. Po 3, 6, 12 i 18 mies. terapii TCZ aktywność choroby wg NIH wynosiła 0, co oznacza brak aktywności choroby.
- Poziom CRP uległ zmniejszeniu po terapii TCZ po 3, 6, 12 i 18 mies. terapii względem początku terapii, co oznacza poprawę w zakresie zmniejszenia parametru oznaczającego występowania stanu zapalnego.
- Dienne dawki przyjmowanego prednizonu po 3, 6, 12 i 18 mies. terapii TCZ uległy zmniejszeniu względem początku terapii.
- Odnotowano zmniejszenie odsetka osób z aktywnością/progresją choroby w ocenie radiologicznej po 3, 6, 12 i 18 mies. terapii TCZ względem jej początku (obniżenie odsetka z 83% w momencie rozpoczęcia terapii do 20% w 6 mies., 17% w 12 mies. i 50% w 18 mies.).

Mediana przeżycia całkowitego wolnego od niepowodzenia terapii TCZ (ang. *event-free overall survival*) wyniosła 0,81 [95%CI: 0,70-0,95] po 12 mies., 0,72 [95%CI: 0,55-0,95] po 24 mies. i 0,48 [95%CI: 0,2-0,1] po 48 mies. Terapii.

Bezpieczeństwo

Badanie TAKT

Zdarzenia niepożądane raportowano u 14 osób leczonych TCZ (77,8%) i 11 (61,1%) osób otrzymujących PLC.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w obu grupach były infekcje i zakażenia (9/18 os. w grupie TCZ i 6/18 os. w grupie PLC u pacjentów, u których wystąpiły ≥ 1 raz).

Zaburzenia układu żołądkowo-jelitowego raportowano u 3/18 os. (16,7%) w grupie TCZ i 5/18 os. (27,8%) w grupie PLC.

Choroby tkanki podskórnej raportowano u 6/18 (33,3%) osób w grupie TCZ i 1/18 (5,6%) w grupie PLC.

Nie zanotowano przypadków reakcji w miejscu podania lub ogólnoustrojowych reakcji po iniekcji.

Jedna osoba z grupy TCZ i 2 osoby z grupy PLC miały ≥ 1 ciężkie zdarzenie niepożądane (włączając w to zaćmę u 1 osoby leczonej TCZ oraz zaćmę u 1 osoby otrzymującej PLC oraz wstrząs krwotoczny i wrzód żołądka u 1 osoby otrzymującej PLC). Żadne z powyższych ciężkich zdarzeń niepożądanych nie zostało zakwalifikowane jako związane z zastosowanym leczeniem.

Nie raportowano zgonów oraz przypadków wykrycia przeciwciał anti-TCZ po podaniu leku.

Badanie Kong 2018

Zawroty głowy lekkiego stopnia i gorączka po infuzji TCZ zostały odnotowane u 1 pacjenta, jednak pacjent spontanicznie wyzdrowiał po kilku godzinach.

Badanie Mekinian 2015

W medianie czasu obserwacji wynoszącej 24 mies. (zakres 2-95 mies.) skutki uboczne leczenia (ang. side effects) występowały z podobną częstością wśród pacjentów leczonych TCZ (3/14 os. – 21,4%) i leczonych antagonistami TNF- α (13/56 os. - 23,2%), $p>0,05$.

W badaniu zaobserwowano 16 (21%) przypadków zdarzeń niepożądanych u osób leczonych zarówno TCZ jak i inhibitorami TNF- α w medianie czasu obserwacji 24 mies.[zakres: 2-95]:

- zakażenia (9 os.), w tym 6 ciężkich zakażeń bakteryjnych (1 ropień zęba – ang. *dental abscess* u osoby leczonej TCZ),
- reakcje związane z infuzją (4 os.): wszystkie związane z infliksymabem,
- nowotwory (2 os.): 1 nowotwór piersi u osoby otrzymującej TCZ, 1 nowotwór płuca u osoby otrzymującej infliksymab. Rak piersi wystąpił u osoby, która miała przypadki nowotworów w rodzinie, używała alkoholu i paliła papierosy,
- ciężka bezobjawowa neutropenia (<500/mm³) u 1 os. otrzymującej TCZ.

Sześciu pacjentów (10%) wymagało przerwania leczenia, w związku z reakcjami związanymi z infuzją (3 pacjentów), nowotworami (2 pacjentów – w tym jeden otrzymujący TCZ) i ciężkich infekcji (1 pacjent).

Badanie Mekinian 2018

Zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*) w czasie leczenia TCZ wystąpiły u 5 os. (11%) i były to:

- bezobjawowa neutropenia (<500/mm³) u 2 os.,
- reakcje związane z infuzją (1 os.),
- ropień zęba (1 os.),
- nowotwór piersi (1 os.).

W 2 przypadkach konieczne było przerwanie terapii TCZ (1 przypadek ostrej bezobjawowej neutropenii i 1 osoba z nowotworem piersi).

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych opisanych w ChPL RoActemra (występujących u $\geq 5\%$ chorych leczonych tocilizumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami z grupy DMARD z reumatoidalnym zapaleniem stawów, RZS) należały: zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowej i gardła, ból głowy, nadciśnienie tętnicze i zwiększenie aktywności ALAT. Do najcięższych działań niepożądanych należały: poważne zakażenia, powikłania zapalenia uchyłków jelita oraz reakcje nadwrażliwości.

Odnaleziono dokument FDA „BLA 125276 and BLA 125472 ACTEMRA (tocilizumab) risk evaluation and mitigation strategy (REMS)” oraz komunikat Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB), których wnioski pokrywają się z działaniami niepożądanymi uwzględnionymi w ChPL produktu RoActemra.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W opiniach ekspertów podkreśla się, że zastosowanie wnioskowanej technologii w chorobie Takayasu umożliwiają uzyskanie remisji choroby oraz zapobieganie nawrotom choroby, co uchroni pacjentów od powstania dotkliwych powikłań choroby i zmniejszy koszty ich leczenia, umożliwi pacjentom powrót do pracy. W opinii eksperta dostępne dane dotyczące stosowania jej u chorych z chorobą Takayasu korzyści zdecydowanie przewyższają ryzyko.

Lek RoActemra nie posiada rejestracji we wnioskowanym wskazaniu.

Ograniczenia analizy

- W badaniu TAKT oceniano podanie TCZ podskórnym, zaś oceniany lek jest ma być podawany dożylnie.
- Wielkość próby badania TAKT wydaje się zbyt mała dla oceny skuteczności, szczególnie jeśli chodzi o wystąpienie objawów niedokrwiennych oraz objawów w badaniach obrazowych.
- Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa TCZ w połączeniu z DMARD, lekami immunosupresyjnymi lub DMARD + lekami immunosupresyjnymi u pacjentów z TAK.
- W protokole badania TAKT założono zmniejszanie dawki GKS, wymagane są dalsze badania, w których zmniejszanie dawki GKS będzie wdrożone bardziej optymalnie, wg uznania lekarza, aby określić długoczasowy wpływ TCZ na zmniejszanie dawki GKS.
- Badanie Kong 2018 stanowiło badanie obserwacyjne, czyli próbę o niższej wiarygodności. Ponadto obejmowało niewielką liczbę pacjentów oraz krótki okres obserwacji co ogranicza wnioskowanie w zakresie skuteczności leczenia.
- Badania Mekinian 2015 i Mekinian 2018 stanowiły badania retrospektywne, przez co nie były dostępne wszystkie informacje nt. pacjentów,

Efektywność technologii alternatywnych

Dla ocenianej technologii lekowej nie zidentyfikowano aktywnego leczenia, możliwego do zastosowania w omawianym wskazaniu.

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ wraz ze zleceniem wartość netto terapii miesięcznej została oszacowana na ██████████ zł. Koszt netto 3 miesięcznej terapii wynosi ██████████ zł.

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

Przy przyjęciu następujących założeń:

- liczebność populacji (wg opinii ekspertów), która kwalifikowałaby się do leczenia – od 4 os./rok do 634 os./rok;
- dawkowanie przyjęte na podstawie ChPL
- maksymalny koszt terapii rocznej – ██████████ zł,

roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych mogą wynieść od ██████████ zł do ██████████ zł.

Należy mieć jednak na uwadze, że są to wartości maksymalne, przy założeniu maksymalnego dawkowania wg ChPL.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych odnoszące się do ocenianego problemu zdrowotnego:

- National Health Service (NHS) z 2016 roku,
- European Society of Cardiology (ESC/PTK) z 2014 roku,
- European League Against Rheumatism (EULAR) z 2014 roku,

- Italian Society of Rheumatology (ISR) z 2012 roku;
- ACCF/AHA z 2010 roku.

Najnowsze odnalezione wytyczne - brytyjskie NHS z 2016 roku dotyczące stosowania tocilizumabu w chorobie Takayasu u osób dorosłych zalecają jego stosowanie w III linii leczenia - kiedy próby kontroli TAK nie powiodły się pomimo leczenia I linii (sterydy+DMARD) i II linii (sterydy + cyklofosfamid/DMARD). Początkowe dawkowanie dożylnie wynosi 8 mg/kg/dz., a następnie 162 mg s.c. co 7 dni (po 28 dniach od podania dożylnego). W przypadku braku toksyczności leczenie powinno być kontynuowane do 6 mies.

Wytyczne ESC/PTK z 2014 roku, dotyczące postępowania w ostrych i przewlekłych zapaleniach aorty brzusznej i piersiowej u osób dorosłych, w tym w zapaleniu spowodowanym chorobą Takayasu, zalecają w leczeniu początkowym stosowanie sterydów, a następnie w leczeniu drugiej linii stosowanie metotreksatu, azatiopryny i leków anty-TNF α . Wytyczne nie wymieniają możliwości stosowania TCZ w leczeniu TAK.

Wytyczne EULAR z 2014 roku dotyczące leczenia zapaleń dużych naczyń w celu indukcji remisji TAK zalecają stosowanie sterydów, a następnie leków immunosupresyjnych jako terapii addytywnej. Wytyczne nie wymieniają możliwości stosowania TCZ w leczeniu TAK.

W wytycznych włoskich ISR z 2012 roku, dotyczących postępowania w leczeniu pierwotnego zapalenia dużych naczyń lekami biologicznymi, w tym w TAK, zawarto informację, że ze względu na brak wystarczających dowodów nie można rekomendować stosowania TCZ w monoterapii TAK, w leczeniu I linii, jako terapii dodanej. Tocilizumab jest rekomendowany natomiast do stosowania w leczeniu TAK w okresie utrzymującej się aktywności choroby trwającej ≥ 6 miesięcy lub z ≥ 2 rzutami lub nawrotami, pomimo odpowiedniego leczenia GKS i zastosowania ≥ 1 leku immunosupresyjnego, chyba że jest przeciwwskazany lub nie tolerowany.

Wytyczne amerykańskie ACCF/AHA z 2010 roku, dotyczące diagnostyki i postępowania u pacjentów z chorobami aorty piersiowej, w tym w chorobie Takayasu, nie wymieniają TCZ jako możliwej opcji terapeutycznej u pacjentów z TAK. Jako terapię początkową TAK wymieniają podanie GKS w wysokich dawkach, zaś u chorych otrzymujących GKS – stosowanie dodatkowego leku immunosupresyjnego, jeśli są dowody progresji choroby, nawrotu objawów ogólnoustrojowych lub ponownego wzrostu stanu zapalnego.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 27.04.2018 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.1250.2017.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 20 mg/ml, we wskazaniu: Choroba Takayasu (ICD-10: M31.4), na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938, z późn. zm.), na podstawie Opinii 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) oraz raportu nr OT.422.16.2018 „RoActemra (tocilizumab) we wskazaniu: choroba Takayasu (ICD-10: M31.4)”. Data ukończenia: 16 maja 2018 r.