

Wiktor Janicki
Członek Zarządu



Krzysztof Adamcewicz
Prokurent

Szanowny Pan
Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Roman Topór-Mądry
ul. Miodowa 15
00-952 Warszawa

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

Warszawa, dnia 23 sierpnia 2018 r.

Dotyczy: wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktu leczniczego RoActemra, tocilizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 amp-strz.; kod EAN 5902768001075 w programie lekowym „Tocilizumab w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (ICD-10 M31.5, M31.6) R171208368

Szanowny Panie Prezesie,

W związku z pismem OT.4331.21.2018.AKP.2 z dnia 7 sierpnia br. w sprawie niezgodnościach analiz przedłożonych w ramach wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego dotyczącym programu lekowego **RoActemra, tocilizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 amp-strz.; kod EAN 5902768001075 stosowanego w ramach programu lekowego „Tocilizumab w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (ICD-10 M31.5, M31.6)”** względem minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o 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), (dalej: „Rozporządzenie”), Roche Polska Sp. z o. o. (dalej: „Roche Polska”) poniżej przedstawia swoje stanowisko.

W odniesieniu do uwagi w pkt. I. ppkt 1. „Komparatorem wskazanym przez wnioskodawcę jest refundowana technologia opcjonalna, tj. prednizon, zgodnie z wytycznymi klinicznymi oraz zapisami wnioskowanego programu lekowego nie może być jedynym uwzględnionym komparatorem. Zapisy wnioskowanego programu lekowego

Roche Polska Sp. z o.o.

ul. Domaniewska 39B
02-672 Warszawa
Polska

Tel. +48 22 345 1888
Fax +48 22 345 1874
www.roche.pl

przewidują stosowanie tocilizumabu w przypadku remisji lub utraty remisji uzyskanej po zastosowaniu standardowej terapii z użyciem glikokortykosteroidów lub w przypadku występowania istotnych działań niepożądanych bądź przeciwwskazań do stosowania glikokortykosteroidów w zalecanych dawkach. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi tocilizumab jest umiejscowiony w ścieżce terapeutycznej leczenia olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic, jako lek początkowo dodany do glikokortykosteroidów w celu obniżenia ich dawki (wytyczne GEFA 2016, Bienvenu et al. Rev Med. Interne 2016, 37(3): 154-65). W tym samym miejscu ścieżki terapeutycznej i na takich samych warunkach wytyczne zalecają stosowanie metotreksatu (w terapii skojarzonej w glikokortykosteroidami). W związku z tym w przedłożonych analizach (APD, AKL, AE, BIA) należy uwzględnić porównanie z metotreksatem, refundowanym we wskazaniu pozarejestrycyjnym: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w CHPL, w którym to wskazaniu zawiera się wskazanie wnioskowane (...)"

Analiza następujących wytycznych leczenia zapalenia tętnic (w tym olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic):

- polskie zalecenia postępowania terapeutycznego w układowym zapaleniu tętnic z 2016 r¹;
- europejskie wytyczne dotyczące leczenia olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic – EULAR/ACR (aktualizacja 2017 r)^{2,3};
- francuskie wytyczne leczenia GCA - GEFA z 2016 r⁴;
- brytyjskie wytyczne leczenia olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic –BSR/BHPR z 2010 r^{5,6};
- włoskie rekomendacje dotyczące leczenia olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic – Muratore 2017⁷.

wskazuje jednoznacznie iż obecnie złotym standardem terapii GCA są glikokortykosteroidy (GKS) w monoterapii. W większości przypadków stosuje się prednizon/prednizolon, jedynie w szczególnym sytuacjach tj. w grupie pacjentów z przemijającymi lub trwałymi komplikacjami ocznymi, wytyczne wskazują, iż należy podawać metyloprednizolon.

Żadne z omawianych wytycznych nie zalecają podawania metotreksatu w połączeniu z glikokortykosteroidami w ramach standardu leczenia GCA. Polskie wytyczne traktują, iż w przypadku konieczności redukcji dawki i czasu leczenia GKS w populacji pacjentów z zapaleniem tętnic zaleca się

¹ Tlustochowicz W., Tlustochowicz M., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego: Układowe zapalenie naczyń. Reumatologia 2016 sup. 1: 56-64

² Mukhtyar C, Guilevin L, Cid MC et al for the European Vasculitis Study Group. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. Ann Rheum Dis 2009; 68: 318-323.

³ Yates M, Watts R, Bajema I et al. Validation of the EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis by disease content experts. RMD Open 2017; 3.

⁴ Bienvenu B, Ly KH, Lambert M et al. for the "Groupe d'étude français des arterites des gros vaisseaux (GEFA)", under the aegis of the "Filière des maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares (FAI2R)". Management of giant cell arteritis: Recommendations of the French Study Group for Large Vessel Vasculitis (GEFA). Rev Med Interne (2016).

⁵ Dasgupta B, Borg FA, Hassan N et al. The British Society for Rheumatology (BSR) and British Health Professionals in Rheumatology (BHPR) guidelines for the management of giant cell arteritis. Guideliens and Audit Working Group. Rheumatology 2010; 49: 1594-1597.

⁶ Dasgupta B on behalf of the Giant Cell Arteritis Guideline Development Group. Diagnosis and management of Giant cell arteritis. Concise guidance to good practice series. Royal College of Physicians, August 2010.

⁷ Francesco Muratore, Nicolò Pipitone & Carlo Salvarani. Standard and biological treatment in large vessel vasculitis: guidelines and current approaches, Expert Review of Clinical Immunology 2017, 13:4, 345-360

zastosowanie azatiopryny lub metotreksatu, należy jednak zwrócić uwagę, iż rekomendacja ta nie dotyczy olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic, lecz zapalenia tętnic dużych ogółem.

Tylko w przypadku, gdy konieczna jest redukcja dawki GKS, wytyczne EULAR/ACR rozważają możliwość dodania MTX celem podtrzymania skuteczności. Wytyczne te powołują się na wyniki metaanalizy trzech badań RCT, której celem było określenie potencjalnej korzyści z dodania do GKS MTX w populacji nowozdiagnozowanych pacjentów z GCA⁸.

Brytyjskie wytyczne BSR/BHPR z 2010 wskazują, iż jedynie w przypadku powtórnego nawrotu choroby lub niepowodzenia odstawienia GKS należy rozważyć podanie MTX (dopiero po III nawrocie). Kolejno francuskie wytyczne GEFA, na które powołuje się AOTMiT również nie rekomendują standardowego podawania GKS z lekami immunomodulującymi, zwłaszcza w populacji chorych nowozdiagnozowanych. Nie znaleziono informacji jakoby wytyczne zalecały leczenie tocilizumabem, na równi z dodaniem MTX do podstawy leczenia – GKS. Ponadto, podobnie jak w pozostałych wytycznych dodanie MTX może być rozważone w przypadku nawrotów choroby (wielokrotne nawroty lub zaostrzenia choroby u pacjentów z GCA zależnym od terapii GKS (tj. w populacji gdzie, w przypadku odstawienia GKS następuje nawrót choroby)). Włoskie (najnowsze) zalecenia *Muratore 2017* roku również nie rekomendują standardowego podawania GKS z lekami immunomodulującymi w całej populacji chorych nowozdiagnozowanych, a jedynie u części chorych nowozdiagnozowanych, w ramach terapii początkowej, u których pożądana jest redukcja dawki GKS oraz w zaostrzeniach u pacjentów z wielokrotnymi nawrotami choroby lub GCA zależnym od terapii GKS.

Podsumowując, zgodnie z informacjami zawartymi w wytycznych klinicznych, połącznie MTX + GKS zalecane jest wyłącznie w wąskiej populacji chorych z:

- wielokrotnymi nawrotami choroby^{9,10,11,12} przy czym w przypadku pierwszego nawrotu standardem postępowania jest podanie ostatniej, skutecznej dawki GKS;
- w przypadku konieczności obniżenia dawki lub skrócenia czasu leczenia GKS, przy czym dowody naukowe w tej populacji wskazują jedynie na mierną korzyść w zakresie kontroli choroby i brak wpływu na częstość występowania działań niepożądanych (a dla populacji z istotnymi działaniami po zastosowaniu GKS, to powinno stanowić jeden z celów terapii) i to jedynie w części populacji obejmującej chorych nowozdiagnozowanych (brak jest badań w populacji nawrotowej), co podkreśla większość przytoczonych prac^{13,14,15,16}.

⁸ Mahr AD, Jover JA, Spiera RF, Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2007Aug;56(8):2789-97

⁹ Bienvenu B, Ly KH, Lambert M et al. Management of giant cell arteritis: Recommendations of the French Study Group for Large Vessel Vasculitis (GEFA). *Rev Med Interne* (2016).

¹⁰ Dasgupta B on behalf of the Giant Cell Arteritis Guideline Development Group. Diagnosis and management of Giant cell arteritis. Concise guidance to good practice series. Royal College of Physicians, August 2010.

¹¹ Dasgupta B, Borg FA, Hassan N et al. The British Society for Rheumatology (BSR) and British Health Professionals in Rheumatology (BHPR) guidelines for the management of giant cell arteritis. *Guidelines and Audit Working Group. Rheumatology* 2010; 49: 1594-1597.

¹² Francesco Muratore, Nicolò Pipitone & Carlo Salvarani. Standard and biological treatment in large vessel vasculitis: guidelines and current approaches, *Expert Review of Clinical Immunology* 2017, 13:4, 345-360.

¹³ Tlustochowicz W., Tlustochowicz M., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego: Układowe zapalenie naczyń. *Reumatologia* 2016 sup. 1: 56-64

Analiza wyników przeprowadzonego badania jakościowego *Quintiles 2017*¹⁷ wskazuje, iż w Polsce leczeniem z wyboru są glikokortykosteroidy w monoterapii. Potwierdza to również opinia prof. Brzosko, który wskazuje, że „brak jest obecnie innych leków, poza GKS i tocilizumabem, mogących stanowić skuteczną alternatywę w leczeniu GCA”¹⁸.

Kryteria kwalifikacji do Wnioskowanego programu lekowego dla tocilizumabu, wskazują, trzy możliwe stany kliniczne pozwalające na włączenie chorego do programu:

- 1) Brak remisji lub utrata remisji uzyskanej po zastosowaniu standardowej terapii z użyciem glikokortykosteroidów;
- 2) wystąpienie istotnych działań niepożądanych po zastosowaniu glikokortykosteroidów;
- 3) przeciwwskazania do stosowania glikokortykosteroidów w zalecanych dawkach¹⁹.

W przypadku pierwszej wskazanej populacji, wytyczne oraz polska praktyka kliniczna leczenia olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic zalecają podanie ostatniej skutecznej dawki GKS u danego pacjenta. Biorąc pod uwagę powyższe zalecenia, praktykę kliniczną leczenia GCA w Polsce oraz same zapisy Wnioskowanego programu kwalifikujące chorych do leczenia – punkt I.1., gdzie pojawia się określenie „standardowej terapii z użyciem glikokortykosteroidów” należy bezsprzecznie uznać zasadność wyboru glikokortykosteroidów jako komparatora. Ponadto, spośród trzech stanów klinicznych stanowiących kryterium włączenia do Wnioskowanego programu to właśnie pacjenci z brakiem lub utratą remisji stanowiącą najbardziej liczną grupę chorych.

W populacji pacjentów z istotnymi działaniami niepożądanymi lub z przeciwwskazaniami do zastosowania glikokortykosteroidów w zalecanych dawkach, czyli tam gdzie prawdopodobnie istnieje konieczność redukcji dawki GKS, zapisy wytycznych wskazują, iż można rozważyć dołączenie leczenia MTX do prowadzonego leczenia GKS. Jednakże należy podkreślić, iż w obrębie tej grupy istnieją również chorzy, u których sama redukcja dawki GKS pozwala na osiągnięcie zadowalającej skuteczności, bez konieczności dodania leczenia immunosupresyjnego. **Obecnie brak jest jednoznacznych dowodów naukowych na korzyść z dołączenia**

¹⁴ Mukhtyar C, Guilevin L, Cid MC et al for the European Vasculitis Study Group. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 318-323.

¹⁵ Yates M, Watts R, Bajema I et al. Validation of the EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis by disease content experts. *RMD Open* 2017; 3.

¹⁶ Francesco Muratore, Nicolò Pipitone & Carlo Salvarani. Standard and biological treatment in large vessel vasculitis: guidelines and current approaches, *Expert Review of Clinical Immunology* 2017, 13:4, 345-360.

¹⁷ Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic – badanie jakościowe, *Quintiles IMS* lipiec 2017.

¹⁸ Opinia prof. M. Brzosko – praca nieopublikowana, 2018

¹⁹ Projekt programu lekowego: „Tocilizumab w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic”.

leczenia MTX, zwłaszcza w grupie chorych wymagających redukcji dawki GKS²⁰. Dotychczas przeprowadzono trzy randomizowane próby kliniczne (*Hoffman 2002, Jover 2001, Spiera 2001*), oceniające efektywność kliniczną MTX vs PLC (leczenie podstawowe GKS), jedynie w grupie chorych nowozdiagnozowanych. Wyniki dwóch prób klinicznych (*Hoffman 2002, Spiera 2001*), w tym jednego reprezentatywnego badania *Hoffman 2002* wskazują na brak korzyści z dodania metotreksatu do standardu leczenia (GKS) zarówno w zakresie redukcji ryzyka nawrotu choroby (kontrola choroby), zmniejszenia całkowitej dawki GKS oraz samych zdarzeń niepożądanych. Jedynie wyniki pracy *Jover 2001*, wskazują na niewielką korzyść z dodania MTX do terapii standardowej GKS w zakresie redukcji ryzyka pierwszego i kolejnych nawrotów choroby, jak również redukcję skumulowanej dawki GKS jednakże bez wpływu na redukcję częstości występowania zdarzeń niepożądanych. W obliczu rozbieżnych wyników cytowanych badań przeprowadzono agregację ilościową wyników, której wyniki przedstawiono w publikacji *Mahr 2007*²¹ postulując, iż co prawda dodanie MTX do terapii standardowej GKS redukuje ryzyko pierwszego nawrotu o 35% (HR = 0,65 (95% CI 0,44; 0,98)), drugiego nawrotu o 51% (HR = 0,49 (95% CI 0,27; 0,89)), jednakże pełna korzyść z leczenia, osiągnana jest dopiero w 24-36 tygodniu trwania terapii, co przekłada się na brak korzyści w postaci różnic w skumulowanej dawce GKS oraz w częstości zdarzeń niepożądanych. W rezultacie, autorzy metaanalizy korzyść z leczenia MTX określili jako niewielką/nikłą. Należy tutaj podkreślić, iż w przypadku chorych wymagających podania innych niż zalecane dawek GKS to właśnie redukcja skumulowanej dawki GKS, a tym samym redukcja toksyczności wynikającej z długotrwałego stosowania glikokortykosteroidów, stanowią dwa główne cele terapeutyczne w tej grupie chorych.

Podsumowując, dla populacji określonej w punkcie ppkt1 Wnioskowanego programu lekowego przyjęty w przedłożonych analizach HTA komparator należy uznać za prawidłowy. Takie podejście jest spójne z zaleceniami jak również aktualną praktyką kliniczną leczenia GCA w Polsce. Zatem Roche Polska podtrzymuje swoje stanowisko, iż wskazana technologia medyczna tj. monoterapia GKS stanowi jedyny właściwy komparator w tej grupie chorych.

Kolejno, dla populacji wymagającej podania innych niż zalecane dawek GKS (ppkt. 2 i 3 programu lekowego) można rozważyć, że u części chorych dodawany będzie metotreksat. Należy jednak podkreślić, że metotreksat z powodu niewystarczających dowodów naukowych wskazujących na jego skuteczność nie został zarejestrowany przez Europejską Agencję Leków (EMA) w terapii chorych na olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic. Jeśli więc, stosowany jest u jakiegoś odsetka pacjentów, to stosowany jest *off label* - pomimo braku udowodnionej skutecznej i zdefiniowania bezpiecznej dawki.

Mając na uwadze powyższe, informacje dotyczące metotreksatu zostały uzupełnione i przedstawione w

²⁰ Mahr AD, Jover JA, Spiera RF, Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2007Aug;56(8):2789-97.

²¹ Mahr AD, Jover JA, Spiera RF, Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2007Aug;56(8):2789-97.

załączniku nr 2. (RoActemra (tocilizumab) w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA) – analiza efektywności klinicznej –uzupełnienie)). W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących TOC + GKS vs MTX + GKS w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic przeprowadzono dodatkowy przegląd systematyczny dla komparatora, celem identyfikacji badań do porównania pośredniego. Zidentyfikowano trzy, randomizowane próby kliniczne (*Hoffman 2002, Jover 2001, Spiera 2001*) spełniające kryteria włączenia, porównujące efekty leczenia MTX + GKS vs PLC + GKS w populacji chorych z nowozdiagnozowanym GCA. Przeprowadzona ocena homogenności badań *GiACTA* oraz prób klinicznych *Hoffman 2002, Jover 2001* oraz *Spiera 2001* wskazała na istnienie istotnej heterogeniczności uniemożliwiającej przeprowadzenie porównania pośredniego. Heterogeniczność, definitywnie uniemożliwiająca porównanie wyników obejmuje różnice w zakresie:

- populacji leczonej - pacjenci leczeni w badaniu *GiACTA* to populacja mieszana, uwzględniająca chorych nowozdiagnozowanych oraz nawrotowych, podczas gdy w badaniach dla MTX + GKS, dostępne są dane jedynie dla chorych nowozdiagnozowanych;
- interwencji - istotne rozbieżności w dawkowaniu GKS, różne momenty czasowy rozpoczęcia redukcji dawki GKS, zróżnicowanie w szybkości redukcji dawki GKS, różne okresy leczenia);
- wyników - istniejące rozbieżności w definicjach ocenianych punktów końcowych, różny sposób prezentacji wyników..

W związku z powyższym nie ma możliwości wiarygodnego porównania zarówno efektów jak i kosztów wnioskowanej interwencji z leczeniem MTX + GKS. Zatem uwaga o niespełnieniu §5 ust. 1 - 12 Rozporządzenia oraz §6 ust. 1 -6 Rozporządzenia nie ma zastosowania do analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet.

Jak wcześniej wskazywano, zgodnie z informacjami zawartymi w wytycznych klinicznych, połączenie MTX + GKS zalecane jest wyłącznie w wąskiej populacji chorych. Zarówno w dostępnych opiniach ekspertów klinicznych, jak i w pozostałych źródłach danych brak jest informacji wskazujących jak duży odsetek pacjentów może stosować skojarzenie MTX + GKS w warunkach polskich oraz jaka jest średnia wielkość dawki dziennej metotreksatu przyjmowana przez pacjentów. Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia, wiarygodne uwzględnienie terapii MTX + GKS w analizie wpływu na budżet nie jest możliwe. Należy jednak pamiętać, że zastąpienie w analizie pewnego odsetka pacjentów otrzymujących GKS przez chorych, u których stosowane jest leczenie skojarzone MTX + GKS spowodowałoby spadek kosztu inkrementalnego, czyli polepszenie wyników z perspektywy płatnika publicznego (dodanie kosztu MTX po stronie technologii, której udziały w rynku zostaną przejęte przez tocilizumab). Zatem w stosunku do ewentualnych rezultatów uwzględniających koszty metotreksatu, obecne wyniki analizy wpływu na budżet mają charakter konserwatywny.

W odniesieniu do uwagi w pkt. I. ppkt 2. *Informacje złożone w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§2 Rozporządzenia), Brak uwzględnienia polskich zaleceń postępowania diagnostyczno-terapeutycznego (Tlustochowicz W., Tlustochowicz M., Układowe zapalenie naczyń. Reumatologia 2016, supl. 1: 56-64).*

Informacje z zacytowanych Wytycznych zostały uzupełnione i przedstawione w załączniku nr 1 „RoActemra

(tocilizumab) w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA)– analiza problemu decyzyjnego – uzupełnienie”

W odniesieniu do uwagi w pkt. II. ppkt 3. „AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych z wyszczególnieniem technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia). Nie wyszczególniono sposobu i poziomu finansowania metotreksatu i metyloprednizolonu. Informacje zawarte w Rozdziale 4.1 APD są niewystarczające”.

Informacje dotyczące sposobu i poziomu finansowania technologii opcjonalnych zostały uzupełnione i przedstawione w załączniku nr 1 „RoActemra” (tocilizumab) w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA) – analiza problemu decyzyjnego –uzupełnienie”

W odniesieniu do uwagi w pkt. II. ppkt 4. „Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). W kryteriach włączenia do przeglądu założono, że populacja ma obejmować pacjentów ≥ 50 r.ż. (AKL rozdział 1.3, Tab 1). Tymczasem wiek ≥ 50 r.ż. zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego stanowi jeden z pięciu warunków, z których do kwalifikacji w programie muszą być spełnione trzy. W związku z tym pacjent zakwalifikowany do programu nie musi spełniać kryterium wieku, jeśli spełnia trzy pozostałe warunki z pkt 1 Kryteriów kwalifikacji do programu lekowego.”

Należy wskazać, że olbrzymiokomórkowe zapalenie naczyń diagnozowane jest bardzo rzadko. Polskie zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne zapalenia naczyń w części poświęconej rozpoznaniu, podkreślają, iż czynnikiem różnicującym dwie jednostki chorobowe tj. chorobę Takayasu oraz GCA jest kryterium wiekowe. Choroba Takayasu jest rozpoznawana do 50 roku życia, później olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic^{22,23}. Najnowsze, opublikowane przeglądy dotyczące danych epidemiologicznych dla GCA wskazują, iż choroba ta ujawnia się u pacjentów przed 50 rokiem życia wyjątkowo rzadko²⁴. Opublikowana w 2015 praca *Jhun 2015* utrzymuje, iż w literaturze opisano jedynie dwa potwierdzone przypadki olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic w populacji poniżej 50 roku życia²⁵. Stąd też wszystkie współczynniki epidemiologiczne szacowane są dla populacji powyżej 50 lub nawet 65 roku życia^{26,27}.

²² RoActemra® (tocilizumab) w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA) – analiza problemu decyzyjnego, Instytut Arcana, 2017

²³ Tlustochowicz W., Tlustochowicz M., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego: Układowe zapalenie naczyń. Reumatologia 2016 sup. 1: 56-64

²⁴ Yates M., K, Richard, Watts K., et al. The prevalence of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica in a UK primary care population, BMC Musculoskelet Disord. 2016; 17: 285.

²⁵ Jhun P et al. Giant Cell Arteritis: Read the Fine Print, Ann Emerg Med. 2015;65:615-617.

²⁶ Yates M., K, Richard, Watts K., et al. The prevalence of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica in a UK primary care population, BMC Musculoskelet Disord. 2016; 17: 285.

²⁷ RoActemra® (tocilizumab) w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA) – analiza problemu decyzyjnego, Instytut Arcana, 2017

Odnosząc się do kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego wskazanych w rozdz. 1.3 tabeli 1 AKL, obejmujących chorych w wieku co najmniej 50 lat zawężono wiek populacji. Jednakże biorąc pod uwagę, że w trakcie prac nad AKL strategia wyszukiwania dla tocilizumabu w bazach informacji medycznej była zaprojektowana bardzo szeroko (bez zawężenia na jakiegokolwiek cechy populacji) z całkowitą pewnością należy stwierdzić, iż przedstawione w analizie badania dla ocenianej interwencji stanowią komplet dowodów naukowych dotyczących efektywności klinicznej tocilizumabu w wnioskowanej populacji.

W odniesieniu do uwagi w pkt. III. ppkt 5. Analiza racjonalizacyjna nie zawiera wyszczególnienia wszystkich założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (§7 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia). W AR nie uwzględniono kosztów proponowanego rozwiązania, powołując się na art. 25 pkt 14 lit. C tiret czwarte Ustawy o refundacji, który stanowi iż AR ma przedstawić rozwiązania dotyczące refundacji leków, których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet”, przy czym może się okazać, że koszty realizacji proponowanego rozwiązania będą wyższe od uzyskiwanych oszczędności. Nie wzięto także pod uwagę, że lek najtańszy może nie zostać podstawą limitu ze względu na jego dawkę oraz że proponowana przez wnioskodawcę zmiana postaw świadczeniobiorców to proces długotrwały, który nie doprowadzi do uwolnienia środków finansowych w zakładanym horyzoncie czasowym.

Zgodnie z zapisem ustawowym (art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte oraz art. 26 pkt 2 lit. j) analiza racjonalizacyjna „...powinna przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej, co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet.”

Przedłożona analiza racjonalizacyjna dla produktu RoActemra (tocilizumabum), roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4, amp.-strzyk. 0,9 ml, realizuje wymieniony powyżej zapis w artykule 25, który wyraźnie wskazuje, że w analizie racjonalizacyjnej należy przedstawić rozwiązania, dotyczące refundacji produktów leczniczych, których objęcie refundacją doprowadzi do uwolnienia środków publicznych. Nie wynika z tego zapisu, że jedynym słusznym rozwiązaniem za pomocą, którego zostaną wygenerowane oszczędności jest objęcie refundacją produktów leczniczych.

Ustawa odnosi w tym przepisie określenie „obejmowanie refundacją” do rozwiązań przedstawianych w analizie racjonalizacyjnej, a nie do leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Zakres znaczeniowy zawarty w przepisach obejmuje również rozwiązania prowadzące do zwiększenia ilościowo refundacji produktów o określonych cechach (w tym przypadku tańszych od limitu). Wynika to jednoznacznie z treści art. 26 pkt 2 lit. j, gdzie wyraźnie zaznaczono, iż uwolnienie środków odpowiadających, co najmniej wzrostowi kosztów przy wprowadzeniu do refundacji danej interwencji dotyczy wprowadzonych rozwiązań (związanych z refundacją produktów leczniczych), które powinna przedstawiać analiza racjonalizacyjna.

W analizie racjonalizacyjnej dla produktu leczniczego RoActemra roztwór do wstrzykiwań, 162 mg przedstawiono rozwiązanie polegające na upowszechnieniu wśród pacjentów informacji o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu oraz korzyściach wynikających ze stosowania produktów tańszych niż limit. Efekty jego wdrożenia przedstawione zostały na przykładzie grupy limitowej (nr 83.0), uzyskując oszczędności wyższe niż szacowany wzrost kosztów refundacji przedstawiony w analizie wpływu na budżet dla produktu leczniczego RoActemra roztwór do wstrzykiwań, 162 mg. W związku z tym przedłożona analiza w pełni realizuje zapisy ustawowe oraz w pełni odpowiada na potrzebę, dla której koncepcja analizy racjonalizacyjnej została wprowadzona do legislacji, czyli wykazanie, w jaki sposób uwolnić środki w refundacji w wysokości, co najmniej równej konsekwencjom finansowym refundacji wnioskowanego produktu. Dodatkowo, praktyka decyzyjna AOTMiT oraz Ministerstwa Zdrowia potwierdza, że takie rozwiązanie oszczędnościowe spełnia wszelkie wymogi formalne i jest akceptowane przez decydentów biorących udział w procesie obejmowania leku refundacją. Takie rozwiązanie zostało wykorzystane w co najmniej 41 procesach decyzyjnych od początku 2012 roku. Należy zaznaczyć, że dla żadnego z analizowanych 41 procesów nie wskazano braku zgodności przedstawianego w analizie racjonalizacyjnej rozwiązania oszczędnościowego, jako przesłanki powodującej przyjęcie negatywnego stanowiska względem ocenianej technologii medycznej.

W odniesieniu do uwagi w pkt. IV. ppkt 6. *Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach (§8 pkt 2 Rozporządzenia) (..)*

Do niniejszego pisma zostały załączone dokumenty stanowiące źródła informacji wymienione przez AOTMiT w punkcie 6 pisma OT.4331.21.2018.AKP.2, przy czym w przypadku punktu a) omyłkowo przypisano do tej treści akapitu niepoprawną referencję. Poprawne źródło stanowi publikacja „Milchert M., Postępowanie w olbrzymiomórkowym zapaleniu tętnic i polimialgii reumatycznej” Przegląd Reumatologiczny.

Następujące referencje zostały dołączone jako załącznik do odpowiedzi na niniejsze pismo:

- dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: M31.5 i M31.6 (dokument otrzymany od NFZ)
- Orfanos P et al. Cost-effectiveness Markov model of Tocilizumab + Prednisone compared to Standard of Care with prednisone alone in patients with Giant Cell Arteritis (GCA). Morse. Health technology Assessment Group. 04.2017 (załączono część dokumentu, która zawiera informacje o użytecznościach przyjętych w modelu)

Z poważaniem,



Signed by /
Podpisano przez:
Krzysztof Stanisław
Adamcewicz
Date / Data: 2018-
08-27 09:01



Signed by /
Podpisano przez:
Wiktor Jerzy
Janicki
Date / Data: 2018-
08-27 11:54

Załącznik nr 1. RoActemra (tocilizumab) w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA)- analiza problemu decyzyjnego –uzupełnienie.

Załącznik nr 2. RoActemra (tocilizumab) w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA) – analiza efektywności klinicznej –uzupełnienie.

Załącznik nr 3. Milchert M., Postępowanie w olbrzymiokomórkowym zapaleniu tętnic i polimialgii reumatycznej” Przegląd Reumatologiczny.

Załącznik nr 4. Narodowy Fundusz Zdrowia, Centrala w Warszawie. Departament Świadczeń Opieki Zdrowotnej. Data on file.

Załącznik nr 5. Orfanos P et al. Cost-effectiveness Markov model of Tocilizumab + Prednisone compared to Standard of Care with prednisone alone in patients with Giant Cell Arteritis (GCA). Morse. Health technology Assessment Group. 04.2017

Załącznik nr 6. Uzupelnienie analizy analiz dla leku RoActemra (tocilizumab) w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA) z zaczerpionymi informacjami stanowiącymi tajemnicę przedsiębiorstwa.