



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku RoActemra (tocilizumab)**

we wskazaniu:

Tocilizumab w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia
tętnic (ICD-10 M31.5, M31.6)

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.21.2018

Data ukończenia: 20 września 2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane określone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Roche Polska Sp. z o.o..

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Roche Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Polska Sp. z o.o.

Dane określone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane określone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BHPR	British Health Professionals in Rheumatology
BSR	The British Society for Rheumatology
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EULAR	The European League against Rheumatism
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GCA/OIZT	Olbryziokomórkowe zapalenie tętnic (Giant Cell Arteritis)
GEFA	French Study Group for Large Vessel Vasculitis (Groupe d'étude française des artérites des gros vais-seaux)
GKS	Glikokortykosteroidy
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
JGP	Jednorodne grupy pacjentów
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
MIZS	Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
MTX	Metotreksat

MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCHTA	National Coordinating Centre for Health Technology Assessment
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna (positron emission tomography)
PKB	produkt krajowy brutto
PL	Program lekowy
PLC	placebo
PLC	Placebo
PO	poziom odpłatności
PRE	Prednizon
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RZS	Reumatoidalne zapalenie stawów
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (Serious adverse events)
SBU	Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SMC	Scottish Medicines Consortium
TCZ	Tocilizumab
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510)
VAS	Wizualna skala analogowa (visual analogue scale)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)

WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	19
3.5. Refundowane technologie medyczne	19
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	25
4. Ocena analizy klinicznej	26
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	30
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	31
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	31
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	31
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	34
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	36
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	36

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	36
4.3.	Komentarz Agencji	38
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	41
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	41
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	41
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	42
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	46
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	46
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	46
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	47
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	49
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	50
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	51
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	51
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	52
5.4.	Komentarz Agencji	52
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	54
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	54
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	54
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	55
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	58
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	59
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	60
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	61
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	62
6.4.	Komentarz Agencji	64
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	66
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	67
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	69
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	71
11.	Kluczowe informacje i wnioski	72
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	75
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	77
14.	Źródła.....	78
15.	Załączniki.....	80

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 13.07.2018 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.1752.2017.17.MC

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - RoActemra (tocilizumabum), roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 amp.-strzyk. 0,9 ml, EAN: 5902768001075
 - Wnioskowane wskazanie:
 - „Tocilizumab w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (ICD-10 M31.5, M31.6)”,
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 3 640 zł
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Wielka Brytania

Wnioskodawca

Roche Polska Sp. z o.o.

ul. Domaniewska, 39B

02-672 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 13 lipca 2018 r. znak PLR.4600.1752.2017.17.MC (data wpływu do AOTMiT 16.07.2018 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- RoActemra (tocilizumabum), roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 amp.-strzyk. 0,9 ml, EAN: 5902768001075

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 07.08.2018 r. znak OT.4331.21.2018.AKP.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 27.08.2018 r. pismem z dnia 23.08.2018 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku RoActemra stosowanego olbrzymiokomórkowym zapaleniu tętnic (GCA), [REDACTED], Kraków 2017.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku RoActemra stosowanego olbrzymiokomórkowym zapaleniu tętnic (GCA), [REDACTED], Kraków 2017.
- Analiza ekonomiczna dla leku RoActemra stosowanego olbrzymiokomórkowym zapaleniu tętnic (GCA), [REDACTED], Kraków 2017.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku RoActemra stosowanego olbrzymiokomórkowym zapaleniu tętnic (GCA), [REDACTED], Kraków 2017.
- Analiza racjonalizacyjna dla leku RoActemra stosowanego olbrzymiokomórkowym zapaleniu tętnic (GCA), [REDACTED], Kraków 2017.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla RoActemra zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie znak OT.4331.21.2018.AKP.2.:
 - RoActemra (tocilizumab) w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA) – analiza problemu decyzyjnego – uzupełnienie, [REDACTED]
 - RoActemra (tocilizumab) w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA) – analiza efektywności klinicznej – uzupełnienie, [REDACTED]

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały części wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w rozdz. 13.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	RoActemra, roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 amp.-strzyk. 0,9 ml, EAN: 5902768001075
Kod ATC	leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin; kod ATC: L04AC07
Substancja czynna	tocilizumab
Wnioskowane wskazanie	Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (ang. GCA)
Dawkowanie	Zalecana dawka wynosi 162 mg podawane podskórnym raz w tygodniu w skojarzeniu z leczeniem glikokortykosteroidami w malejących dawkach. Produkt RoActemra może być stosowany w monoterapii po zakończeniu stosowania glikokortykosteroidów (...). W związku z przewlekłym charakterem GCA, leczenie trwające powyżej 52 tygodni powinno być prowadzone w oparciu o aktywność choroby, ocenę lekarza i wybór pacjenta.
Droga podania	Podskórnym
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Produkt RoActemra wiąże się swoiście z receptorami IL-6, zarówno rozpuszczalnymi, jak i związanymi z błonami komórkowymi (sIL-6R i mIL-6R). Wykazano, że tocilizumab hamuje przekazywanie sygnału szlakiem pośredniczonym przez sIL-6R i mIL-6R. IL-6 jest plejotropową cytokiną prozapalną produkowaną przez wiele różnych komórek, w tym limfocyty T i B, monocyty i fibroblasty. IL-6 bierze udział w różnorodnych procesach fizjologicznych, takich jak aktywacja limfocytów T, indukcja wydzielania immunoglobulin, indukcja wytwarzania białek ostrej fazy w wątrobie i stymulacja hematopoezy. IL-6 odgrywa również rolę w patogenezie chorób, w tym chorób zapalnych, osteoporozy i chorób nowotworowych.

Źródło: ChPL RoActemra

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	16.01.2009, EMA 20.07.2017, EMA (dodano wskazanie GCA)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt RoActemra, w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), jest wskazany: <ul style="list-style-type: none"> • 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. DMARDs) lub inh bitorami czynnika martwicy nowotworu (ang. anti-TNF). <p>U tych pacjentów produkt RoActemra może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub w przypadku gdy kontynuacja leczenia metotreksatem nie jest wskazana.</p> <p>Wykazano, że produkt RoActemra zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę sprawności fizycznej przy podawaniu łącznym z metotreksatem.</p> <p>Produkt RoActemra w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu 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.</p>

	<p>Produkt RoActemra może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub u pacjentów, u których kontynuacja leczenia metotreksatem nie jest wskazana.</p> <p>Produkt RoActemra jest wskazany w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (ang. GCA) u dorosłych pacjentów.</p>
Status leku sierocego	ND
Warunki dopuszczenia do obrotu	ND

Źródło: ChPL RoActemra

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy RoActemra był oceniany w następujących wskazaniach:

- choroba Takayasu (ICD-10: M31.4), zbadanie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych – zlecenie nr 78 z 2018 roku;
- leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08) – zlecenie 053 z 2017 roku;
- leczenie tocilizumabem podskórnym reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M05 Serododatnie reumatoidalne zapalenie stawów, M06 Inne reumatoidalne zapalenie stawów) – zlecenie 207 z 2014 roku;
- leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) tocilizumabem (ICD 10 M08) – zlecenie 106 z 2014 roku;
- leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) tocilizumabem – zlecenie 052 z 2012 roku.

Z czego ocenianej interwencji (dawka i droga podania) dotyczyły oceny 53/2017 i 207/2014.

Analizowana technologia nie była dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT w analizowanym wskazaniu (GCA).

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	3 640 zł (Proponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto jest identyczna jak na Obwieszczeniu MZ)
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	1106.0, Tocilizumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

Inne	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]

^a zgodnie z informacją otrzymaną z NFZ (pismo z dn. 06.09.2018, znak: DGL.4450.209.2018 2018.48201.PD) „Brak danych o refundacji substancji czynnej tocilizumabum dla rozpoznania wg ICD – 10: M31.5 / M31.6”.

^b zgodnie z ChPL RoActemra przeciwwskazaniami do stosowania tocilizumabu są: „nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (...) oraz czynne, ciężkie zakażenia”.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne produktu leczniczego RoActemra jest węższe od wskazania rejestracyjnego. Według ChPL produkt RoActemra jest wskazany w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (ang. GCA) u dorosłych pacjentów. Kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego ograniczają stosowanie tocilizumabu [Redacted]

Grupa limitowa

Produkt leczniczy RoActemra jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”. Lek refundowany jest w postaci roztworu do wstrzykiwań oraz koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (szczegóły dot. aktualnej refundacji leku przedstawiono w rozdziale 3.5 Refundowane technologie medyczne).

W analizach wnioskodawcy przyjęto założenie, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu leku RoActemra refundacją będzie on finansowany w ramach istniejącej już grupy limitowej 1106.0 – Tocilizumab. Analitycy Agencji nie zgłaszają zastrzeżeń w zakresie wyboru grupy limitowej. Wnioskowany produkt leczniczy kwalifikuje się do tej samej grupy limitowej, w której jest obecnie refundowany, jako lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową, zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej lek RoActemra ma być dostępny w ramach programu lekowego. W świetle zapisów ustawy o refundacji (art. 14 ust. 1 pkt 1), poziom odpłatności leków stosowanych w ramach programów lekowych określony jest jako lek wydawany bezpłatnie (Dz.U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.).

Instrument dzielenia ryzyka

[Redacted]

Analitycy Agencji nie mają uwag do struktury zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka.

3.2. Problem zdrowotny

ICD-10: M31.5 (olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic ze współistnieniem polimialgii reumatycznej, ang. *giant cell arteritis with polymyalgia rheumatica*)

M.31.6 (inne olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, ang. *other giant cell arteritis*)

Definicja

Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (GCA – giant cell arteritis) to martwicze zapalenie dużych i średnich naczyń prowadzące do ich odcinkowych zwężeń i okluzji, a w konsekwencji do zaburzeń ukrwienia narządów.

[Swarowska-Knap, Tlustochowicz 2016, Wielka Interna 2010]

Klasyfikacja, obraz kliniczny i rozpoznawanie

Najczęstszą postacią olbrzymiokomórkowego zapalenia naczyń, występującą u ok. 75% chorych, jest zapalenie tętnicy skroniowej.

Tabela 5. Klasyfikacja olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic według American College of Rheumatology 1990 r [Traczewski 2011]

Rozpoznanie olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnicy (skroniowej) można ustalić, jeśli spełnione są przynajmniej trzy z pięciu kryteriów:

1. *Wiek w momencie początku choroby ≥ 50 . r.ż.*
2. *Niewystępujący wcześniej ból głowy*
3. *Nieprawidłowości w obrębie tętnicy skroniowej*
4. *OB >50 mm/h*

5. *Nieprawidłowy wynik biopsji tętnicy skroniowej: stwierdzenie w bioptacie cech zapalenia naczyń z dominacją nacieku komórek jednojądrzastych lub zapalenia ziarniniakowego, zwykle z obecnością wielojądrzastych komórek olbrzymich.*

GCA jest najpowszechniejszą formą zapalenia naczyń, która może powodować krytyczne niedokrwienie i dlatego uważa się je za stan nagły wymagający pilnej interwencji. W przebiegu choroby nawet u 1/5 pacjentów dochodzi do utraty wzroku, czemu może zapobiec wczesne rozpoznanie i podjęcie leczenia.

Tabela 6. Najczęstsze objawy podmiotowe i przedmiotowe olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA) [Traczewski 2011]

Objawy podmiotowe	Objawy przedmiotowe	Diagnostyka różnicowa
<p>Nagły ból głowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zwykle jednostronny, w okolicy skroniowej • rzadko rozlany lub obustronny <p>Ból skóry owłosionej głowy</p> <ul style="list-style-type: none"> • rozlany lub zlokalizowany • może utrudniać czesanie włosów <p>Chromanie żuchwy i języka</p> <p>Zaburzenia widzenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaniewidzenie jednooczne, nieostre widzenie, podwójne widzenie <p>Objawy ogólnoustrojowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • gorączka, utrata masy ciała, męczliwość <p>Objawy polimialgii</p> <p>Chromanie kończyny</p>	<p>Nieprawidłowości w zakresie tętnicy skroniowej powierzchownej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tętnica tkliwa, pogrubiała lub z paciorkowatymi zgrubieniami • z osłabionym lub nieobecny tętnieniem <p>Tkliwość skóry owłosionej głowy</p> <p>Przemijająca lub trwała utrata wzroku</p> <p>Ograniczenie pola widzenia</p> <p>Względny aferentny defekt reakcji źrenicy na światło</p> <p>Przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego</p> <ul style="list-style-type: none"> • błada, obrzęknięta tarcza nerwu wzrokowego z widocznymi w badaniu dna oka wybroczynami <p>Zakrzepica tętnicy środkowej siatkówki</p> <ul style="list-style-type: none"> • jedno- lub obustronna <p>Porażenia nerwów czaszkowych I i III-VIII</p> <p>Cechy GCA w obrębie dużych naczyń:</p> <ul style="list-style-type: none"> • asymetria tętna i ciśnienia krwi • szmery naczyniowe (zwykle w obrębie kończyny górnej) 	<p>Półpasiec</p> <p>Migrena lub inna przyczyna bólów głowy</p> <p>Poważna patologia wewnątrzczaszkowa, np. penetrujące zmiany w okolicy tylnej części gałki ocznej lub zmiany u podstawy czaszki</p> <p>Inne przyczyny przemijającej utraty wzroku, np. przemijający napad niedokrwienności</p> <p>Choroba zwyrodnieniowa kręgosłupa szyjnego</p> <p>Patologie w zakresie ucha, nosa i gardła, np. w obrębie zatok, choroby stawu skroniowo-żuchwowego i ucha</p> <p>Układowe zapalenia naczyń</p> <p>Choroby tkanki łącznej</p>

U pacjentów najbardziej zagrożonych powikłaniami neurologiczno-okulistycznymi nie zawsze występują cechy nasilonego stanu zapalnego. Biopsja tętnicy skroniowej stanowi podstawę rozpoznania, a wynik tego badania często jest pozytywny przez dwa do sześciu tygodni po rozpoczęciu leczenia. U niektórych pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic badanie histopatologiczne może dać negatywny wynik, a to z powodu ogniskowego charakteru zmian lub nie do końca prawidłowo wykonanego zabiegu. W związku z tym w przypadku pacjentów z ujemnym wynikiem badania histopatologicznego, ale z typowymi objawami klinicznymi i laboratoryjnymi, dobrą reakcją na glikokortykosteroidy, typowym obrazem, w badaniu ultrasonograficznym lub okulistycznymi i neurologicznymi objawami właściwymi dla GCA (np. przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego) postępowanie powinno być takie jak zalecane w GCA. Badanie USG metodą duplex Doppler tętnicy skroniowej pozwala wykryć hipoechogeniczne „halo”, niedrożności i zwężenia; wykonująca je osoba musi mieć jednak duże doświadczenie i być bardzo dobrze wyszkolona. Pozytonowa tomografia emisyjna (PET – positron emission tomography) umożliwia wykrycie choroby w obrębie aorty i dużych naczyń, a rezonans magnetyczny wykonany za pomocą aparatu o natężeniu pola magnetycznego równego 3 tesle – pogrubienie zmienionych zapalnie ścian tętnic skroniowych i potylicznych. Powyższe techniki mogą być pomocne w procesie diagnostycznym i monitorowaniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (zwłaszcza w przypadku choroby dużych naczyń), ale na razie nie mogą zastąpić biopsji.

[Traczewski 2011, Tlustochowicz 2016]

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Częstość występowania GCA wynosi od 1/100 000 w populacjach afroamerykańskich i latynoskich oraz 25/100 000 w populacji skandynawskiej. Częstość występowania GCA w Europie Południowej znajduje się w połowie pomiędzy populacjami skandynawskimi i azjatyckimi (roczna zapadalność około 11/100 000 osób w wieku 50 lat lub starszych). GCA jest chorobą odykającą osoby starsze, bardzo rzadko rozpoczyna się przed osiągnięciem wieku 50 lat. Częstość występowania wzrasta wraz z wiekiem, osiągając najwyższy poziom w grupie wiekowej 70-79 lat.

[Leuchten 2018]

Patogeneza

W badaniu histopatologicznym stwierdza się zlokalizowane w warstwie sprężystej dużych i średnich naczyń ziarniniaki i nacieki zapalne z komórek jednojądrzastych, głównie limfocytów CD4+ i makrofagów oraz wielojądrzaste komórki olbrzymie. Jest również widoczna proliferacja błony wewnętrznej i fragmentacja wewnętrznej błony elastycznej. Kluczową rolę w powstawaniu ziarniniaków odgrywają limfocyty T (CD4+), wytwarzające interleukinę 2 i interferon γ .

[Swarowska-Knap, Tlustochowicz 2016, Wielka Interna 2010]

Aktualne postępowanie medyczne i rokowanie

Szybkie wdrożenie leczenia glikokortykosteroidami w dużych dawkach jest niezbędne, by ograniczyć ryzyko powikłań neurologiczno-okulistycznych. Do wczesnych komplikacji wynikających z niedokrwienia należą utrata wzroku i udar. Jeżeli proces patologiczny obejmuje jedno oko, w przypadku opóźnienia rozpoczęcia terapii lub jej przerwania istnieje wysokie ryzyko (20-50%) obustronnej utraty widzenia. Do późnych powikłań olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic należą tętniaki aorty. Objawy przedmiotowe GCA zwykle ustępują wkrótce po włączeniu glikokortykosteroidów w dużych dawkach. Następnie dochodzi do zahamowania odpowiedzi zapalnej. Niepowodzenie w osiągnięciu poprawy powinno nasunąć podejrzenie błędnego rozpoznania. Powikłania steroidoterapii (wzrost masy ciała, patologiczne złamania kości, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, zaćma i tworzenie się wylewów podskórnych) występują często, dlatego ważne jest jej monitorowanie i redukcja dawek tak szybko, jak jest to bezpieczne. Kwas acetylosalicylowy podawany w małych dawkach również pozwala na zmniejszenie liczby przypadków utraty wzroku i incydentów naczyniowo-mózgowych w przebiegu GCA. W nawracającej lub opornej na leczenie chorobie w ramach terapii uzupełniającej można zastosować metotreksat lub inne leki immunosupresyjne (np. azatioprynę lub leflunomid). Jej celem jest redukcja skumulowanej dawki glikokortykosteroidów lub zmniejszenie ryzyka nawrotów po zakończeniu terapii lekami z tej grupy.

[Traczewski 2011]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Zgodnie z danymi NFZ (pismo z dn. 06.09.2018, znak: DGL.4450.209.2018 2018.48201.PD) w latach 2015, 2016, 2017 i 2018 (dane za pierwsze półrocze) odnotowano odpowiednio 462, 533, 616 i 510 pacjentów w

wieku powyżej 18 r. ż. z rozpoznaniem głównym wg ICD-10 M31.5 (Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic ze współistnieniem polimialgii reumatycznej) i M31.6 (Inne olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic), w tym odpowiednio 444, 501, 586, 492 pacjentów powyżej 50 r. ż.

Tabela 7 Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ

Dane dotyczące liczebności populacji wnioskowanej					
NFZ	Pacjenci wg rozpoznania ICD-10: M31.5 i M31.6, określone jako rozpoznanie główne	2015	2016	2017	2018*
	Liczba pacjentów ≥ 18 roku życia	462	533	616	510
	Liczba pacjentów ≥ 50 roku życia	444	501	586	492

* dane za pierwsze półrocze

W kontekście otrzymanych danych z NFZ można stwierdzić, że łączna populacja docelowa skalkulowana przez wnioskodawcę w analizie wpływu na budżet wydaje się być niedoszacowana, co omówiono szerzej w rozdz. 6.1.2 i 6.3.3 niniejszej AWA.

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się również do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu. Z przedstawionej opinii eksperta klinicznego wynika, że populacja docelowa szacowana w oparciu o wskaźniki epidemiologiczne może wynieść do 10 tys. pacjentów rocznie. Jednakże jak wskazują przedstawione wyżej dane NFZ, jedynie część tych pacjentów będzie zdiagnozowana, a tym samym leczona. Stąd dla szacowania populacji docelowej bardziej wiarygodne wydają się dane NFZ dotyczące liczby rozpoznań niż szacunki oparte na danych epidemiologicznych.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (PTR): <http://www.reumatologia.ptr.net.pl/>
- International League of Associations for Rheumatology (ILAR): <http://www.ilar.org/>
- The European League against Rheumatism (EULAR): <https://www.eular.org/index.cfm>
- American College of Rheumatology (ACR): <http://www.rheumatology.org/>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- <https://www.termedia.pl>
- Prescrire International: <http://www.prescrire.org/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 30.07.2018 r.

Odnaleziono cztery wytyczne praktyki klinicznej: polskie Reumatologia 2016, ogólnoeuropejskie EULAR 2008, francuskie GEFA 2016 i brytyjskie BSR/BHPR 2010. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi złotym standardem w leczeniu GCA są glikokortykosteroidy. Tocilizumab pojawia się jedynie w najnowszych z odnalezionych wytycznych, tj. GEFA 2016, co prawdopodobnie wynika z tego, że lek ten w ocenianym wskazaniu został zarejestrowany stosunkowo niedawno – nieco ponad rok temu. Według wspomnianych wytycznych tocilizumab jest obecnie najbardziej obiecującym lekiem biologicznym w leczeniu GCA. Tocilizumab umiejscowiony jest w ścieżce terapeutycznej leczenia olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic jako lek dodany do glikokortykosteroidów w celu obniżenia ich dawki. W tym samym miejscu ścieżki terapeutycznej i na takich samych warunkach wytyczne zalecają stosowanie metotreksatu (Reumatologia 2016, GEFA 2016), wskazując jednak na jego umiarkowaną skuteczność (GEFA 2016). Wg wytycznych EULAR 2008 należy rozważyć zastosowanie leków immunosupresyjnych jako terapii uzupełniającej w zapaleniu naczyń dużych, jednakże metaanaliza badań RCT wykazała niewielką rolę metotreksatu w zmniejszeniu ryzyka nawrotu choroby i obniżeniu dawki skumulowanej glikokortykosteroidów.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej^a

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Reumatologia 2016 (Polska) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego: Układowe zapalenia naczyń</u></p> <p>Zalecenia EULAR dotyczące leczenia zapaleń dużych naczyń:</p> <p>(...)</p> <p>3. Zalecane jest wczesne wdrożenie leczenia dużymi dawkami glikokortykosteroidów w celu indukcji remisji</p> <p>4. Zalecane jest rozważenie leków immunosupresyjnych jako terapii uzupełniającej</p> <p>5. Leczenie powinno być monitorowane klinicznie i uzupełnione określeniem wskaźników zapalenia</p> <p>6. Zalecane jest użycie małych dawek kwasu acetylosalicylowego u wszystkich chorych</p> <p>(...)</p> <p>Ad 3. Początkowa dawka prednizonu powinna wynosić 1 mg/kg m.c. na dobę (maksymalnie 60 mg/dobę), utrzymana przez miesiąc i następnie stopniowo obniżana tak, żeby w 3. miesiącu wyniosła 10–15 mg/dobę. Czas leczenia zależy od objawów klinicznych i może wynosić kilka lat. Nie należy stosować leczenia co drugi dzień. W przypadku zagrożenia utratą wzroku należy zastosować dożylny puls z metyloprednizolonu.</p> <p>Ad 4. W celu ograniczenia dawki i czasu leczenia, glikokortykosteroidami należy stosować azatioprynę 2 mg/kg m.c. na dobę lub metotreksat 20–25 mg/tydzień.</p> <p>Ad 5. (...) W olbrzymiokomórkowym zapaleniu tętnic przydatne są badania OB i stężenia CRP.</p> <p>W przypadku zaostrzenia choroby u tych chorych, u których zaprzestano leczenia z powodu remisji, należy postępować jak w nowym zachorowaniu. W zaostrzeniu u chorych leczonych przewlekłe małymi dawkami glikokortykosteroidów przeważnie wystarcza zwiększenie ich dawki o 5–10 mg. W przypadku wystąpienia objawów ocznych należy zastosować pełne dawki (1 mg/kg m.c. na dobę).</p> <p>(Brak informacji o sile rekomendacji i poziome dowodów naukowych)</p>
<p>GEFA 2016 (Francja) <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia o brzymiokomórkowego zapalenia tętnic</u></p> <p>Glikokortykosteroidy są historycznym złotym standardem leczenia GCA. Dawka początkowa w przypadku niepowikłanego GCA mieści się w zakresie od 0,3 do 1 mg/kg/dzień prednizonu lub innego ekwiwalentnego związku. Wyniki niektórych badań wskazują, że dawka 0,5-0,7 mg/kg/dzień jest zazwyczaj wystarczająca do kontrolowania choroby i jest dobrze tolerowana.</p> <p><u>Terapia uzupełniająca lekami immunosupresyjnymi lub terapia immunomodulująca:</u></p> <p>Przebadano dodanie leków immunosupresyjnych lub immunomodulujących do schematu terapeutycznego w celu obniżenia dawki glikokortykosteroidów lub zapobiegania nawrotom u pacjentów z GCA.</p> <p>Dodanie metotreksatu było oceniane w trzech badaniach RCT kontrolowanych placebo, metaanalizie danych pochodzących od indywidualnych pacjentów, metaanalizie danych zagregowanych. Zgodnie z metaanalizą danych od indywidualnych pacjentów, metotreksat stosowany doustnie w dawce 7,5-15 mg/tydzień obniżał ryzyko nawrotu choroby i dawkę skumulowaną glikokortykosteroidów.</p> <p>Wyniki dla innych leków immunosupresyjnych lub immunomodulujących były negatywne lub słabsze.</p> <p>Obecnie brak jest wystarczających dowodów uzasadniających stosowanie terapii uzupełniającej lekami immunosupresyjnymi lub immunomodulującymi innymi niż metotreksat. Skuteczność metotreksatu wydaje się być umiarkowana.</p> <p><u>Terapie biologiczne</u></p> <p>Pojawienie się celowanych terapii biologicznych podnosi pytanie o ich potencjalną korzyść w leczeniu GCA w celu zapobiegania nawrotom lub zmniejszania ekspozycji na glikokortykosteroidy. Trzy randomizowane badania dotyczące infliximabu, etanerceptu i adalimumabu nie wykazały żadnych korzyści z ich stosowania w zakresie pierwszorzędnym punktów końcowych.</p> <p>Jedynie dostępne informacje dotyczące pozostałych terapii biologicznych pochodzą z niekontrolowanych badań obejmujących pacjentów z nawrotami lub GCA oporną na leczenie, zazwyczaj po zastosowaniu metotreksatu. Tocilizumab jest obecnie najbardziej obiecującym lekiem biologicznym. Znacząco zmniejszał wskaźniki zapalenia i jawi się jako bardzo zachęcająca opcja leczenia pod względem wyników klinicznych i punktów końcowych związanych z obrazowaniem.</p> <p>Wytyczne powstały na drodze konsensusu ekspertów przy osiągnięciu ≥80% zgodności między ekspertami. Postanowiono nie oceniać poziomu dowodów naukowych i siły zaleceń ze względu na to, że oceniane wskazanie jest chorobą rzadką. W przypadku chorób rzadkich brak badań wysokiej jakości i niewielka liczba pacjentów sprawiają, że jakość materiału dowodowego jest ograniczona, co zdaniem autorów wytycznych nie daje podstaw do prowadzenia tego typu ocen.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>BSR/BHPR 2010 (Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> jeden z autorów zgłosił konflikt interesów</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia o brzymiokomórkowego zapalenia tętnic</u> (tłumaczenie przytoczone za: Przegląd Reumatologiczny 2017)</p> <p>Zalecenia dotyczące leczenia oparto na stratyfikacji ryzyka powikłań (siła zalecenia C). Według autorów, jest ono w OIZT na tyle duże, że w każdym przypadku podejrzenia choroby należy niezwłocznie włączyć leczenie dużymi dawkami GKS. W przypadku objawów postępującej utraty wzroku lub nagłej utraty widzenia należy zastosować leczenie pulsami metyloprednizolonu (500–1000 mg przez 3 dni), a następnie kontynuować doustne podawanie GKS. W przypadku utraty wzroku w jednym oku zaproponowano stosowanie 60 mg prednizolonu doustnie w celu zapobiegania wystąpieniu go w drugim oku. W pozostałych przypadkach podejrzenia niepowikłanego OIZT, które diagnozowano u chorych bez zaburzeń widzenia i bez chromania żuchwy, zalecono podawanie 40–60 mg prednizolonu doustnie. Równoległe z włączeniem leczenia zalecono przeprowadzenie biopsji tętnicy skroniowej powierzchownej, ocenę okulistyczną oraz przekazanie pod opiekę specjalistyczną. Przy braku potwierdzenia podejrzenia OIZT należy odstawić GKS w ciągu 2 tygodni. Redukowanie dawki GKS w przypadku potwierdzonego OIZT można rozpocząć dopiero pod warunkiem ustąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz po normalizacji wyników badań laboratoryjnych sugerujących aktywną chorobę.</p> <p>Utrzymano zalecenie stosowania proponowanego wcześniej schematu redukcji dawek GKS w OIZT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • utrzymanie początkowej dawki 40–60 mg prednizolonu do czasu poprawy, ale przez co najmniej 3–4 tygodnie, • zmniejszanie dawki o 10 mg co 2 tygodnie do osiągnięcia 20 mg na dobę, • redukcja dawki o 2,5 mg prednizolonu co 2–4 tygodnie do osiągnięcia 10 mg na dobę, • następne próby zmniejszenia dawki powinny wynosić 1 mg prednizolonu co 1–2 miesiące pod warunkiem braku nawrotu choroby. <p>Z leków dodatkowych zalecono rozważenie włączenia kwasu acetylosalicylowego w małej dawce (siła zalecenia C). Istnieją pewne dowody na korzystny wpływ tego leku.</p>
<p>EULAR 2008 (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia zapalenia naczyń dużych</u> (w wytycznych część zaleceń odnosiła się ogólnie do zapalenia naczyń dużych, część była wyodrębniona dla olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic):</p> <p>Zalecane jest wczesne wdrożenie leczenia dużymi dawkami glikokortykosteroidów w celu indukcji remisji zapalenia naczyń dużych (poziom dowodów: 3, siła rekomendacji: C)</p> <p>Należy rozważyć zastosowanie leków immunosupresyjnych jako terapii uzupełniającej w zapaleniu naczyń dużych (dla olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic poziom dowodów: 1A, siła rekomendacji: B)</p> <p>O brzymiokomórkowe zapalenie tętnic wymaga długoterminowej terapii glikokortykosteroidami. W przeciągu 10 lat 86% pacjentów doświadcza zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. W związku z tym czynione są wysiłki mające na celu skrócenie czasu trwania terapii glikokortykosteroidami – przeprowadzono trzy randomizowane próby kliniczne dotyczące zastosowania metotreksatu jako terapii uzupełniającej. Metaanaliza tych badań wykazała niewielką rolę metotreksatu w zmniejszeniu ryzyka nawrotu choroby i obniżeniu dawki skumulowanej glikokortykosteroidów.</p> <p>Skojarzenie infliksimabu i glikokortykosteroidów nie zmniejsza ryzyka nawrotu choroby w porównaniu do monoterapii glikokortykosteroidami i nie jest zalecane w olbrzymiokomórkowym zapaleniu tętnic.</p> <p>Leczenie <u>zapalenia naczyń dużych</u> powinno być monitorowane klinicznie i uzupełnione określeniem wskaźników zapalenia.</p> <p>Zaleca się stosowanie małych dawek aspiryny u wszystkich pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic.</p> <p>Poziom wiarygodności dowodów naukowych: 1A - dowody uzyskane z metaanalizy badań z randomizacją; 1B - dowody uzyskane w co najmniej jednym badaniu z randomizacją; 2A - dowody uzyskane z jednego badania z grupą kontrolną bez randomizacji; 2B - dowody uzyskane z co najmniej jednego badania innego typu, quasi-eksperymentalnego; 3 - dowody uzyskane z badania nieeksperymentalnego, takiego jak badania porównawcze, badania korelacji czy opisy przypadków; 4 - dowody uzyskane z raportów komisji ekspertów, opinii lub doświadczeń klinicznych szanowanych autorytetów naukowych.</p> <p>Siła rekomendacji: A - zgodna z badaniami z poziomu 1; B - badania poziomu 2 oraz ekstrapolacja zaleceń z kategorii dowodów 1; C - badania poziomu 3 lub ekstrapolacja zaleceń z kategorii dowodów 1 lub 2; D - badania poziomu 4 lub ekstrapolacja zaleceń z kategorii dowodów 2 lub 3.</p>

^a w analizie wnioskodawcy w opisie wytycznych klinicznych (APD Rozdz. 2.11) dodatkowo uwzględniono także pracę przeglądową Muratore 2017, opisaną jako włoskie wytyczne, jednak publikację tą należy raczej traktować jako przegląd dostępnych strategii leczenia i wytycznych klinicznych.

BHPR – British Health Professionals in Rheumatology; **BSR** – The British Society for Rheumatology; **EULAR** - The European League against Rheumatism; **GEFA** - French Study Group for Large Vessel Vasculitis (Groupe d'étude française des artérites des gros vaisseaux)

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia. W procesie przygotowywania raportu wykorzystano jedną opinię, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Stanowisko eksperta klinicznego

Prof. dr hab. n. med. Witold Tlustochowicz Kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Wojskowy Instytut Medyczny CSK MON w Warszawie	
Interwencja stosowana obecnie	<i>Encorton^a (odsetek pacjentów stosujących: aktualnie - 100%, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii - 100%)</i> <i>Metotreksat (odsetek pacjentów stosujących: aktualnie - 100%, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii - 0%)</i>
Interwencje najtańsze	<i>Encorton, Metotreksat</i>
Interwencje najskuteczniejsze	<i>Encorton</i>
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<i>Leczenie enkortonem powoduje powikłania u 86% nim leczonych. Metotreksat, będący w standardach leczenia choroby a pominięty w programie, w dawkach 10-15 mg jest skuteczny u około 15-20% chorych. Nie jest znana skuteczność obecnie stosowanych dawek 25-30 mg/tydz. Wg niepotwierdzonych obserwacji własnych jest ona porównywalna lub przewyższa skuteczność podawaną dla tocilizumabu.</i>
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogące poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	<i>Wczesna diagnostyka i wdrożenie leczenia enkortonem – wczesne kierowanie do oddziałów referencyjnych</i>
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	<i>Nadużywanie leczenia niekoniecznie z korzyścią dla chorego. Rezygnacja z leczenia metotreksatem.</i>
Potencjalne możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	<i>Program napisany niejasno, pozwala na szeroką własną interpretację i leczenie wszystkich chorych – uwagi poniżej.</i>
Subpopulacje, które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	<i>Z zajęciem tętnic skroniowych (86%) które może zagrażać utratą wzroku (16-20% chorych). (Dejaco 2017)</i>
Subpopulacje, które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	<i>Chorzy u których leczenie jest nieskuteczne lub z nawrotami. Skuteczność leczenia jest tylko 53-56% i nie porównano jej do leczenia metotreksatem (Stone 2017). Nie została ona potwierdzona w innym, bliźniaczym schorzeniu dotyczącym osób do 50 roku życia (chorobie Takayasu) (Nakaoka 2018). Zastosowanie u nich metotreksatu powinno przynieść zdecydowanie lepsze rezultaty.</i>

^a preparat Encorton zawiera substancję czynną prednizon, zarejestrowana postać farmaceutyczna – tabletki (przyp. analityka Agencji)

Ekspert kliniczny Prof. dr hab. n. med. Witold Tlustochowicz jako technologie opcjonalne dla ocenianej interwencji wskazał Encorton (prednizon) i Metotreksat. Według eksperta w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacji preparatu RoActemra, przejmie on całe udziały w rynku metotreksatu, natomiast nie wpłynie na odsetek pacjentów stosujących Encorton.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia z dnia 29 sierpnia 2018 r w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. Poz. 2018.67) lek RoActemra jest obecnie finansowany ze środków publicznych i dostępny w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 10. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Tocilizumab							
RoActemra, roztwór do wstrzykiwań, 162 mg/ml	4 amp.-strz.	5902768001075	3931,20	4127,76	4127,76	bezpłatny	0
RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990678259	1404,00	1474,20	1474,20	bezpłatny	0
RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909990678266	2808,00	2948,40	2948,40	bezpłatny	0
RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	5909990678273	561,60	589,68	589,68	bezpłatny	0

Zgodnie z ww. obwieszczeniem MZ, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są również produkty lecznicze zawierające:

- Prednisonum, refundowane we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach oraz chorobach autoimmunizacyjnych innych niż określone w ChPL
- Methotrexatum, refundowane we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, m. in. chorobach autoimmunologicznych (ChPL Methotrexat-Ebewe).

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 11. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa postać i dawka	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Prednisonum								
Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	5909990170616	7,56	7,94	8,32	1,18	ryczałt	8,32
Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	5909990170616	7,56	7,94	8,32	1,18	bezpłatny do limitu	7,14
Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	5909990405312	16,20	17,01	20,34	11,84	ryczałt	11,70
Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	5909990405312	16,20	17,01	20,34	11,84	bezpłatny do limitu	8,50
Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	5909990405411	21,60	22,68	27,95	23,68	ryczałt	8,54
Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	5909990405411	21,60	22,68	27,95	23,68	bezpłatny do limitu	4,27
Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	5909990641192	22,45	23,57	29,60	29,60	ryczałt	5,33
Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	5909990641192	22,45	23,57	29,60	29,60	bezpłatny do limitu	0,00
Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	5909990641185	9,72	10,21	12,09	5,92	ryczałt	9,37
Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	5909990641185	9,72	10,21	12,09	5,92	bezpłatny do limitu	6,17
Methotrexatum								
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 0,375 ml	5907626701852	16,49	17,31	22,27	22,27	ryczałt	3,20
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,375 ml	5907626701869	74,37	78,09	89,51	89,08	ryczałt	3,63
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,5 ml	5907626701920	101,20	106,26	119,38	118,77	ryczałt	3,81
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,75 ml	5907626702040	155,84	163,63	179,05	178,16	ryczałt	4,09
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1 ml	5909990735242	211,11	221,67	238,79	237,55	ryczałt	4,65
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1,25 ml	5909990735273	266,86	280,20	298,47	296,93	ryczałt	5,81
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1,5 ml	5909990735303	322,55	338,68	358,10	356,32	ryczałt	6,90

Nazwa postać i dawka	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,15 ml	5909990791286	223,56	234,74	252,43	252,43	ryczałt	3,84
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,2 ml	5909990791347	298,08	312,98	332,40	332,40	ryczałt	5,12
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,25 ml	5909990922741	372,60	391,23	412,39	412,39	ryczałt	6,40
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,3 ml	5909990791392	447,12	469,48	492,37	492,37	ryczałt	7,68
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,35 ml	5909990922758	521,64	547,72	572,34	572,34	ryczałt	8,96
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,4 ml	5909990791477	596,16	625,97	652,32	652,32	ryczałt	10,24
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,45 ml	5909990922765	670,68	704,21	732,29	732,29	ryczałt	11,52
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,5 ml	5909990791521	745,20	782,46	812,27	812,27	ryczałt	12,80
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,55 ml	5909990922772	819,72	860,71	892,25	892,25	ryczałt	14,08
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,6 ml	5909990928125	894,24	938,95	972,22	972,22	ryczałt	15,36
Methofill, tabl., 10 mg	100 tabl.	5055565744369	59,88	62,87	73,99	73,99	ryczałt	42,67
Methofill, tabl., 10 mg	50 tabl.	5055565744352	29,94	31,44	38,90	38,65	ryczałt	21,58
Methofill, tabl., 2,5 mg	100 tabl.	5055565744161	14,97	15,72	20,53	19,33	ryczałt	11,87
Methofill, tabl., 2,5 mg	50 tabl.	5055565744154	7,48	7,85	10,83	9,66	ryczałt	6,50
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,15 ml	5055565730881	18,63	19,56	24,52	22,27	ryczałt	5,45
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,2 ml	5055565730911	24,84	26,08	32,04	29,69	ryczałt	5,55
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,25 ml	5055565730959	31,05	32,60	39,44	37,12	ryczałt	5,52
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,3 ml	5055565730966	37,26	39,12	46,81	44,54	ryczałt	5,47
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,35 ml	5055565731000	43,47	45,64	54,18	51,96	ryczałt	5,42
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,4 ml	5055565731024	49,68	52,16	61,28	59,39	ryczałt	5,09
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,45 ml	5055565731062	55,89	58,68	68,37	66,81	ryczałt	4,76
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml	5055565731079	62,10	65,21	75,48	74,23	ryczałt	4,45
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,55 ml	5055565736319	60,48	63,50	74,35	74,35	ryczałt	3,20
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,6 ml	5055565731116	74,52	78,25	89,67	89,08	ryczałt	3,79
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,15 ml	5055565730898	74,52	78,25	89,67	89,08	ryczałt	3,79
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,2 ml	5055565730928	99,36	104,33	117,45	117,45	ryczałt	3,20
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,3 ml	5055565730973	149,04	156,49	171,91	171,91	ryczałt	3,20
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,4 ml	5055565731031	198,72	208,66	225,78	225,78	ryczałt	3,41
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,5 ml	5055565731086	248,40	260,82	279,09	279,09	ryczałt	4,27
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,6 ml	5055565731123	298,08	312,98	332,40	332,40	ryczałt	5,12
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,15 ml	5055565730904	149,04	156,49	171,91	171,91	ryczałt	3,20
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,2 ml	5055565730935	198,72	208,66	225,78	225,78	ryczałt	3,41

Nazwa postać i dawka	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,3 ml	5055565730980	298,08	312,98	332,40	332,40	ryczałt	5,12
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,4 ml	5055565731048	397,44	417,31	439,04	439,04	ryczałt	6,83
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,5 ml	5055565731093	496,80	521,64	545,68	545,68	ryczałt	8,53
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,6 ml	5055565731130	596,16	625,97	652,32	652,32	ryczałt	10,24
Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	5909990453924	32,36	33,98	41,44	38,65	ryczałt	24,12
Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	5909990453924	32,36	33,98	41,44	38,65	bezpłatny do limitu	2,79
Methotrexat-Ebewe, tabl., 2.5 mg	50 szt.	5909990453726	8,09	8,49	11,47	9,66	ryczałt	7,14
Methotrexat-Ebewe, tabl., 2.5 mg	50 szt.	5909990453726	8,09	8,49	11,47	9,66	bezpłatny do limitu	1,81
Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg	50 szt.	5909990453825	16,18	16,99	21,80	19,33	ryczałt	13,14
Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg	50 szt.	5909990453825	16,18	16,99	21,80	19,33	bezpłatny do limitu	2,47
Metotab, tabl., 10 mg	100 tabl.	5909991064303	63,03	66,18	77,30	77,30	ryczałt	42,67
Metotab, tabl., 2.5 mg	100 tabl.	5909991064228	15,76	16,55	21,36	19,33	ryczałt	12,70
Metotab, tabl., 7.5 mg	100 tabl.	5909991064266	47,27	49,63	59,09	57,98	ryczałt	33,11
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 10 mg	4 amp.-strz.	5909991252724	90,18	94,69	107,81	107,81	ryczałt	3,20
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 15 mg	4 amp.-strz.	5909991252762	139,32	146,29	161,71	161,71	ryczałt	3,20
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg	4 amp.-strz.	5909991252809	189,54	199,02	216,14	216,14	ryczałt	3,41
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg	4 amp.-strz.	5909991252847	239,76	251,75	270,02	270,02	ryczałt	4,27
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 30 mg	4 amp.-strz.	5909991252885	290,52	305,05	324,47	324,47	ryczałt	5,12
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 7.5 mg	4 amp.-strz.	5909991252700	66,42	69,74	81,16	81,16	ryczałt	3,20
Trexan, tabl., 10 mg	100 szt. (1 poj.po 100 szt)	5909990730346	64,80	68,04	79,16	77,30	ryczałt	44,53
Trexan, tabl., 10 mg	100 szt. (1 poj.po 100 szt)	5909990730346	64,80	68,04	79,16	77,30	bezpłatny do limitu	1,86
Trexan, tabl., 2.5 mg	100 szt. (but.)	5909990111619	16,19	17,00	21,81	19,33	ryczałt	13,15
Trexan, tabl., 2.5 mg	100 szt. (but.)	5909990111619	16,19	17,00	21,81	19,33	bezpłatny do limitu	2,48

Dane uzyskane od NFZ (pismo z dn. 06.09.2018, znak: DGL.4450.209.2018 2018.48201.PD) potwierdzają opinię eksperta, prof. dr. hab. n. med. Witolda Tłustochowicza – u pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 M31.5 i M31.6 refundowane są zarówno GKS (prednizon), jak i MTX. W roku 2016 i 2017 produkty lecznicze zawierające metotreksat zrefundowano odpowiednio u 233 i 249 pacjentów, natomiast prednizon odpowiednio u 689 i 899 pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 M31.5 lub M31.6. Należy jednak wziąć pod uwagę, że dane NFZ przedstawiają liczbę pacjentów, u których zrefundowano produkt leczniczy o konkretnym kodzie EAN, zatem powyższe wartości mogą być zawyżone, jeśli pacjent nabywał różne produkty lecznicze zawierające tą samą substancję czynną.

Tabela 12. Liczba pacjentów >18.r.ż.^a, u których zrefundowano produkty lecznicze zawierające prednizon i metotreksat oraz liczba zrefundowanych opakowań w latach 2016-2018.

Nazwa postać i dawka	Opak.	Kod EAN	Liczba pacjentów			Liczba zrefundowanych opakowań		
			2016	2017	2018 ^b	2016	2017	2018 ^b
Prednisonum								

Nazwa postać i dawka	Opak.	Kod EAN	Liczba pacjentów			Liczba zrefundowanych opakowań		
			2016	2017	2018 ^b	2016	2017	2018 ^b
Encorton tabletki 5 mg 100 tabl. (blistry)	100 tabl. (blistry)	5909990641192	167	227	171	475	631	351
Encorton tabletki 0,01 g 20 tabl. (blister)	20 tabl. (blister)	5909990405312	0	181	150	0	1148	848
Encorton tabletki 5 mg 20 tabl. (blistry)	20 tabl. (blistry)	5909990641185	0	151	105	0	561	344
Encorton tabletki 0,02 g 20 tabl. (blister)	20 tabl. (blister)	5909990405411	0	143	140	0	1066	761
Encorton tabletki 0,01 g 20 tabl. (fiol.)	20 tabl. (fiol.)	5909990405329	180	57	0	1261	210	0
Encorton tabletki 5 mg 20 tabl.	20 tabl.	5909990297016	150	52	1	760	149	1
Encorton tabletki 1 mg 20 tabl.	20 tabl.	5909990170616	39	50	43	448	661	362
Encorton tabletki 0,02 g 20 tabl. (fiol.)	20 tabl. (fiol.)	5909990405428	152	38	0	1013	148	0
Encorton tabletki 5 mg 100 tabl.	100 tabl.	5909990297023	1	0	0	2	0	0
Łącznie			689	899	610	3959	4574	2667
Methotrexatum								
Methotrexat -ebewe tabletki 5 mg 50 tabl.	50 tabl.	5909990453825	53	54	34	104	105	60
Methotrexat -ebewe tabletki 2,5 mg 50 tabl.	50 tabl.	5909990453726	44	51	38	148	207	96
Methotrexat -ebewe tabletki 0,01 g 50 tabl.	50 tabl.	5909990453924	52	45	41	76	66	50
Metex roztwór do wstrzykiwań 0,05 g/ml 12 amp.-strz.a 0,3ml	12 amp.-strz.a 0,3ml	5909990791392	5	16	8	11	25	16
Metex roztwór do wstrzykiwań 0,05 g/ml 12 amp.-strz.a 0,4ml	12 amp.-strz.a 0,4ml	5909990791477	12	9	8	19	22	11
Metex roztwór do wstrzykiwań 0,05 g/ml 12 amp.-strz.a 0,5ml	12 amp.-strz.a 0,5ml	5909990791521	8	8	4	15	24	6
Metotab tabletki 7,5 mg 100 tabl.	100 tabl.	5909991064266	6	7	3	6	9	3
Metotab tabletki 0,01 g 100 tabl.	100 tabl.	5909991064303	3	7	1	3	7	1
Trexan tabletki 2,5 mg 100 tabl.	100 tabl.	5909990111619	7	6	2	11	6	4
Methofill roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce 0,05 g/ml 8 amp.-strz.a 0,4ml	8 amp.-strz.a 0,4ml	5055565731048	0	5	4	0	4	4
Ebetrexat roztwór do wstrzykiwań 0,02 g/ml 4 amp.-strz.a 1ml	4 amp.-strz.a 1ml	5909990735242	5	4	3	13	14	10
Metex roztwór do wstrzykiwań 0,05 g/ml 12 amp.-strz.a 0,2ml	12 amp.-strz.a 0,2ml	5909990791347	2	4	2	4	7	4
Metotab tabletki 2,5 mg 100 tabl.	100 tabl.	5909991064228	5	4	2	5	7	2
Ebetrexat roztwór do wstrzykiwań 0,02 g/ml 4 amp.-strz.a 0,75ml	4 amp.-strz.a 0,75ml	5907626702040	3	3	3	5	6	3
Metex roztwór do wstrzykiwań 0,05 g/ml 12 amp.-strz.a 0,15ml	12 amp.-strz.a 0,15ml	5909990791286	1	3	1	1	3	1
Methofill roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce 0,05 g/ml 8 amp.-strz.a 0,5ml	8 amp.-strz.a 0,5ml	5055565731093	0	3	5	0	5	13
Namaxir roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce 0,01 g 4 amp.-strz.a 0,4ml	4 amp.-strz.a 0,4ml	5909991252724	0	3	1	0	7	2
Trexan tabletki 0,01 g 100 tabl.	100 tabl.	5909990730346	9	2	2	9	2	2

Nazwa postać i dawka	Opak.	Kod EAN	Liczba pacjentów			Liczba zrefundowanych opakowań		
			2016	2017	2018 ^b	2016	2017	2018 ^b
Ebetrexat roztwór do wstrzykiwań 0,02 g/ml 4 amp.-strz.a 1,5ml	4 amp.-strz.a 1,5ml	5909990735303	2	2	0	18	13	0
Metex roztwór do wstrzykiwań 0,05 g/ml 12 amp.-strz.a 0,6ml	12 amp.-strz.a 0,6ml	5909990928125	6	2	1	15	5	2
Namaxir roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce 0,02 g 4 amp.-strz.a 0,5ml	4 amp.-strz.a 0,5ml	5909991252809	0	2	0	0	2	0
Ebetrexat roztwór do wstrzykiwań 0,02 g/ml 1 amp.-strz.a 0,75ml	1 amp.-strz.a 0,75ml	5907626702033	3	1	0	24	4	0
Ebetrexat roztwór do wstrzykiwań 0,02 g/ml 1 amp.-strz.a 1,25ml	1 amp.-strz.a 1,25ml	5909990735266	1	1	1	1	4	4
Ebetrexat roztwór do wstrzykiwań 0,02 g/ml 4 amp.-strz.a 1,25ml	4 amp.-strz.a 1,25ml	5909990735273	3	1	2	18	10	11
Methofill roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce 0,05 g/ml 8 amp.-strz.a 0,3ml	8 amp.-strz.a 0,3ml	5055565730980	0	1	1	0	0	2
Methofill roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce 0,05 g/ml 4 amp.-strz.a 0,4ml	4 amp.-strz.a 0,4ml	5055565731031	0	1	2	0	1	2
Methofill roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce 0,05 g/ml 1 amp.-strz.a 0,5ml	1 amp.-strz.a 0,5ml	5055565731079	0	1	0	0	4	0
Ebetrexat roztwór do wstrzykiwań 0,02 g/ml 1 amp.-strz.a 1,5ml	1 amp.-strz.a 1,5ml	5909990735297	0	1	0	0	4	0
Namaxir roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce 0,015 g 4 amp.-strz.a 0,38ml	4 amp.-strz.a 0,38ml	5909991252762	0	1	1	0	1	2
Ebetrexat roztwór do wstrzykiwań 0,02 g/ml 1 amp.-strz.a 1ml	1 amp.-strz.a 1ml	5909990735235	2	0	0	31	0	0
Metex roztwór do wstrzykiwań 0,05 g/ml 12 amp.-strz.a 0,35ml	12 amp.-strz.a 0,35ml	5909990922758	1	0	1	1	0	1
Methofill roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce 0,05 g/ml 4 amp.-strz.a 0,3ml	4 amp.-strz.a 0,3ml	5055565730973	0	0	4	0	0	6
Methofill roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce 0,05 g/ml 1 amp.-strz.a 0,45ml	1 amp.-strz.a 0,45ml	5055565731062	0	0	1	0	0	12
Methofill roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce 0,05 g/ml 4 amp.-strz.a 0,5ml	4 amp.-strz.a 0,5ml	5055565731086	0	0	2	0	0	4
Łącznie			233	248	178	538	575	333

^a Pacjenci ≥ 50 r.ż. stanowią średnio ok. 97% wszystkich pacjentów >18 r.ż., u których zrefundowano produkty lecznicze zawierające prednizolon lub metotreksat

^b I. połowa

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Prednizon</p>	<p><i>Mając na uwadze wytyczne postępowania klinicznego, stan refundacji technologii opcjonalnych w Polsce i aktualną praktykę kliniczną, właściwymi komparatorami dla leku RoActemra podawanego w postaci podskórnej (s.c.) początkowo w skojarzeniu z glikokortykosteroidami w malejących dawkach, a następnie w monoterapii, są glikokortykosteroidy (prednizon) w populacji pacjentów dorosłych z GCA.</i></p>	<p>Wymieniona technologia stanowi aktualną praktykę medyczną w analizowanym wskazaniu.</p> <p>W opinii analityków Agencji jako komparator dodatkowy należy uwzględnić metotreksat.</p> <p>Podejście to uzasadniają wytyczne praktyki klinicznej (rozdz. 3.4 niniejszej AWA), opinia eksperta klinicznego oraz dane uzyskane od NFZ (pismo znak DGL.4450.209.2018 2018.48201.PD IK: 221280 z dnia 06.09.2018 r.). Metotreksat jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu w ramach refundacji pozarejestacyjnej: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

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


4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku RoActemra (tocilizumab (TCZ) podawanego podskórnie w dawce 162 mg/tydzień, początkowo wraz z terapią glikokortykosteroidami (GKS) a następnie w monoterapii u pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic (GCA).

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kryteriów selekcji badań pierwotnych zastosowanych w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy.

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci w wieku ≥ 50 r.ż. z aktywną* postacią o brzymiokomórkowego zapalenia tętnic. 	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci pediatryczni, młodzież, dorośli w wieku < 50 r.ż. Pacjenci z polimialgią reumatyczną, u których nie zdiagnozowano GCA 	 <p>Niemniej jednak dane NFZ potwierdzają, że większość pacjentów z GCA to chorzy ≥ 50 r.ż.</p>
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> Produkt leczniczy RoActemra (162 mg) roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (0,9 ml) podawany podskórnie w dawce 162 mg raz w tygodniu początkowo w terapii skojarzonej z glikokortykosteroidami (prednizon) podawanymi doustnie w malejących dawkach, a po zakończeniu leczenia glikokortykosteroidami - w monoterapii Dawkowanie tocilizumabu jest zgodne z dawkowaniem określonym w ChPL. 	<ul style="list-style-type: none"> Nieadekwatne dawkowanie lub sposób podania tocilizumabu (np. wlew dożylny) 	Bez uwag
Komparatory	<p>GI kokortykoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Prednizon podawany doustnie początkowo w dawce 20 – 60 mg/d, a następnie w dawce zmniejszanej zgodnie ze schematem stosowanym w praktyce klinicznej 	<ul style="list-style-type: none"> Substancje/schematy inne niż wymienione Inna droga podania 	<p>Glikokortykostroidy podawane były w każdej z analizowanych grup, zarówno po stronie interwencji, jak i komparatora.</p> <p>Dodatkowym komparatorem w analizowanym wskazaniu jest metotreksat, co uwzględniono w uzupełnieniach minimalnych do części AKL.</p> <p>W kryteriach PL zalecane dawkowanie prednizonu to 40-60 mg.</p>
Punkty końcowe	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> Trwała remisja (lub remisja całkowita); 	<ul style="list-style-type: none"> Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, 	Bez uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> Nawrót/zaostrenie choroby; Terapia ratunkowa prednizonem; Czas do wystąpienia pierwszego po remisji zaostrenia/nawrotu choroby; Kumulacyjna dawka prednizonu; Ocena jakości życia (SF-36; PGA VAS) Przeciwciała przeciw-tocilizumabowi; Parametry laboratoryjne (OB, CRP); Przeżycie wolne od nawrotu/zaostrenia; Bezpieczeństwo: Przerwanie leczenia/ badania; Zgony Zdarzenia niepożądane; Ciężkie zdarzenia niepożądane; Odchylenia parametrów laboratoryjnych. 	<p>ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku.</p>	
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> Do analizy zostaną włączone badania analizujące efektywność eksperymentalną ocenianej interwencji na podstawie badań randomizowanych RCT. 	<ul style="list-style-type: none"> Badania wtórne, Opisy przypadków Listy, komentarze 	Bez uwag
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej, w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim W ramach dodatkowych analiz efektywności praktycznej i dodatkowej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii poszerzono kryteria o inny sposób dawkowania tocilizumabu (podanie dożylnie w dawce 8 mg/kg/4 tyg.), możliwość stosowania prednizolonu (zamiennie dla prednizonu) i włączono także badania niższej wiarygodności (serie przypadków). 	<ul style="list-style-type: none"> Badania opublikowane jedynie w postaci abstraktów/posterów konferencyjnych, inny język publikacji 	Bez uwag

* Aktywna postać GCA definiowana jest jako: a) obecność objawów klinicznych (czaszkowych lub PMR) oraz b) OB \geq 30 mm/h lub CRP \geq 1 mg/dl (kryterium b może być spełnione, ale nie musi pod warunkiem, że c) uzyskano pozytywny wynik przeprowadzonej biopsji tętnicy skroniowej (TAB) w okresie ostatnich 6 tygodni

W odniesieniu do opracowań wtórnych zastosowano przeszukanie baz informacji medycznych, przy poszerzeniu kryteriów włączenia do analizy (s.14 AKL).

Ponadto w ramach uzupełnień minimalnych przeprowadzono przegląd systematyczny dla dodatkowego komparatora (MTX), kryteria selekcji przedstawiono w rozdz. 1.1 uzupełnień do AKL.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

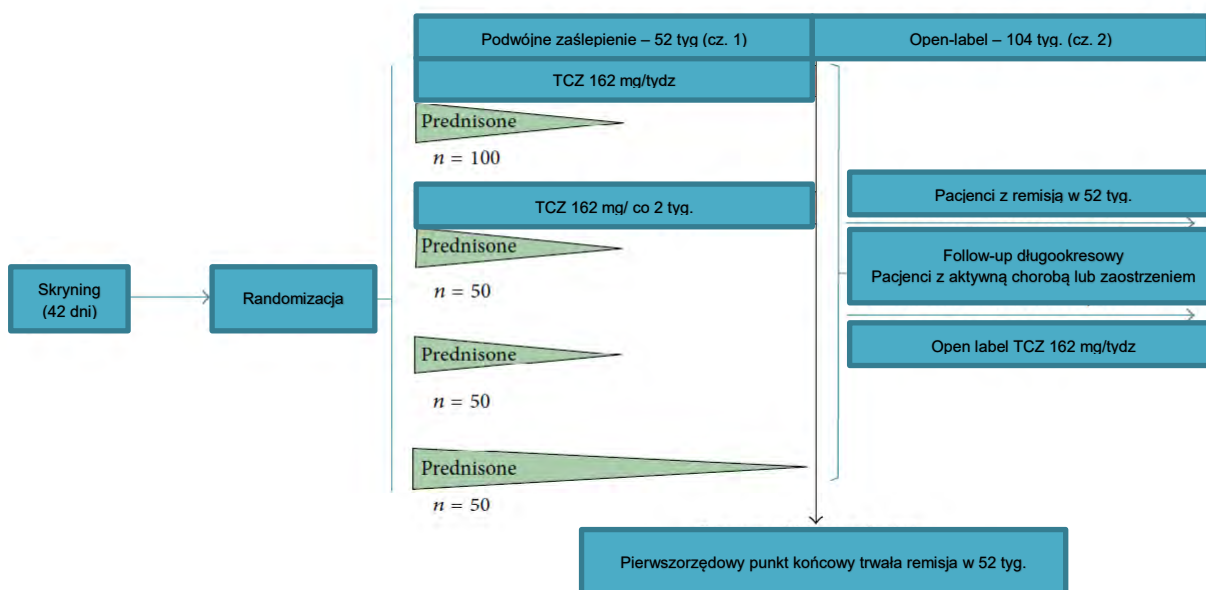
W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w trzech głównych bazach informacji medycznej tj.: Pubmed (Medline), EMBASE oraz CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials). Ponadto w celu identyfikacji istniejących, pierwotnych badań klinicznych, przeszukano rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register), strony internetowe organizacji zajmujących się problematyką HTA (NICE, SBU, NCCHTA, CADTH, INAHTA), strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, WHO-UMC, FDA). W procesie wyszukiwania korzystano także z: referencji odnalezionych doniesień pierwotnych, doniesień z konferencji naukowych oraz rejestrów badań klinicznych. W trakcie przeszukiwania nie zastosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego. Jako datę ostatniej aktualizacji wyszukiwania podano

listopad 2017 r. W ramach analizy klinicznej poszukiwano także danych odnoszących się do efektywności rzeczywistej tocilizumabu, biorąc pod uwagę inny sposób dawkowania tj. podanie dożylnie w dawce 8 mg/kg/4 tyg.). W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł (uwzględniono słowa kluczowe dot. bezpośrednio jednostki chorobowej – giant cell arteritis i interwencji – tocilizumab) oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków). W procesie identyfikacji opracowań nie pominięto żadnej z istotnych baz danych. Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE, Embase oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji (m. in. tocilizumab, RoActemra), oraz przedmiotowej jednostki chorobowej (m.in. giant cell arteritis, temporal arteritis). Przeszukiwania weryfikacyjne zostały przeprowadzone dnia 27.07.2018 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno randomizowane badanie kliniczne GiACTA (podtyp II A wg klasyfikacji AOTMiT), którego wyniki przedstawiono w publikacji *Stone 2017* oraz na stronie rejestrów badań klinicznych clinicaltrials.gov (NCT01791153). Ponadto odnaleziono dwie publikacje do badania GiACTA: *Unizony 2013*, gdzie opisano projekt badania oraz *Tuckwell 2016*, gdzie znajdują się charakterystyki wyjściowe pacjentów w podziale na nowo zdiagnozowanych i pacjentów z nawrotową postacią choroby.

W badaniu *GiACTA* porównano efektywność kliniczną tocilizumabu (TCZ s.c.) podawanego w dwóch różnych schematach: 162 mg/tydzień (1 grupa) oraz 162 mg/2 tygodnie (2 grupa), w obu grupach, w połączeniu z prednizonem w dawce redukowanej w 26-tygodniowym okresie, z placebo (PLC) z prednizonem podawanym w dawce redukowanej w 26-tygodniowym okresie (PLC+GKS_26 – 3 grupa) oraz w schemacie z dawką redukowaną w 52-tygodniowym okresie (PLC+GKS_52 – 4 grupa) w leczeniu dorosłych pacjentów (w wieku ≥ 50 lat) z aktywną postacią olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic w okresie obserwacji równym 52 tygodni.



Rysunek 1. Schemat badania GiACTA

W zakresie opracowań wtórnych włączono cztery przeglądy systematyczne: *Buttgereit 2016*, *Ferfar 2016*, *Osman 2014*, *Silva-Fernandez 2014*. Nie dotyczyły one jednak oceny tocilizumabu podawanego podskórnie (oceniało w nich m.in. tocilizumab, ale w podaniu dożylnym).

Przegląd dla dodatkowego komparatora (metotretksat) wraz kryteriami włączenia i wyłączenia został opisany w rozdz. 1.1 uzupełnień do AKL.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono skrótową charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 15. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>GiACTA (NCT01791153) Publikacje: Stone 2017 Tuckwell 2016 Unizony 2013 Źródło finansowania: <i>Hoffmann F. – La Roche</i></p>	<p><u>Badanie III fazy:</u> - randomizowane, - wieloośrodkowe (76 ośrodków w Europie i USA), - podwójnie zaślepienie (pacjenci, lekarze, oceniający wyniki),</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • tocilizumab s.c. w dawce 162 mg/tyd. podawany początkowo z prednizonem w dawce redukowanej w okresie 26 tyg. (TCZ+GKS_26, N=100); • tocilizumab s.c. w dawce 162 mg/2 tyg. z prednizonem w dawce redukowanej w okresie 26 tyg. (N=50); • placebo s.c./tydz. z prednizonem w dawce redukowanej w okresie 26 tyg. (N=50); • placebo s.c./tydz. z prednizonem w dawce redukowanej w okresie 52 tyg. (PLC+GKS_52, N=51). <p><u>Czas obserwacji:</u> 52 tygodnie</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci (w wieku ≥ 50 lat) z aktywną¹ postacią olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA) w okresie ostatnich 6 tygodni przed włączeniem do badania; • Podniesiony poziom OB (wskaźnik opadania erytrocytów) w wywiadzie odpowiadający GCA; • Diagnoza GCA oparta o badanie TAB (biopsja tętnicy skroniowej) wskazujące na GCA lub o dowody na zapalenie tętnic dużych w obrazie angiograficznym, TK lub MR z anfiografią lub PET; • Pacjenci nowozdiagnozowani lub pacjenci z nawrotem/zaostreniem choroby; • Pisemna zgoda na udział w badaniu <p><u>Liczba pacjentów</u> N= 251 Grupa A: n=100 Grupa B: n=50 Grupa C: n=50 Grupa D: n=51</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> (dla porównania TCZ+GKS vs PLC+GKS_26 oraz główny drugorzędowy punkt końcowy dla porównania TCZ+GKS vs PLC+GKS_52)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trwała remisja wyrażona jako odsetek pacjentów z utrzymującą się remisją w 52 tygodniu (po odstawieniu prednizonu)².

Do badania GiACTA włączano pacjentów nowozdiagnozowanych lub pacjentów z nawrotem/zaostreniem choroby, przy czym w grupie TCZ+GKS pacjenci nowozdiagnozowani stanowili 47%, a pacjenci z nawrotem 53%. Zatem około połowa z włączonych chorych do badania odpowiada populacji docelowej.

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziale 9.3 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 9.4 AKL wnioskodawcy.

Charakterystyka badań dla dodatkowego komparatora (metotreksat) została opisana w rozdz. 5.4. uzupełnień do AKL.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę jakości badań uwzględnionych w przedłożonej analizie klinicznej za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration oraz skali Jadad. Ponadto każde z badań zostało sklasyfikowane

¹ Aktywna postać choroby zdefiniowana jako jednoznaczny dowód objawów czaszkowych GCA (nowo zaistniały zlokalizowany ból głowy, tkliwość skóry głowy, tkliwość tętnicy skroniowej lub spadek pulsu, utrata wzroku związana z niedokrwieniem, lub inaczej niewytłumaczony ból jamy ustnej lub żuchwy podczas żucia) lub PMR (ból obręczy ramion i/lub bioder związany z poranną sztywnością) oraz zwiększone poziomy stężeń reaktantów fazy ostrej w osoczu (OB ≥ 30 mm/h lub CRP ≥ 1 mg/dl)

² Remisję definiowano jako brak zaostrenia/nawrotu i normalizację CRP (<1 mg/dl), a trwałą remisję jako brak objawów zaostrenia/nawrotu po uzyskaniu remisji w okresie 12 tygodni od wizyty wyjściowej do 52 tygodnia (przy stosowaniu się pacjentów do zdefiniowanego w protokole schematu terapeutycznego redukcji dawek i prednizonu); w publikacji Unizony 2013 zdefiniowano remisję jako brak objawów związanych z aktywnym GCA oraz normalizacją OB (<30 mm/hr) i CRP (<1 mg/dL).

zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z Wytycznymi HTA. Wyniki niniejszych ocen zostały przedstawione w tabelach poniżej.

Tabela 16. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane w badaniu GiACTA (podtyp II A wg klasyfikacji AOTMiT)

Oceniany element	Badanie GiACTA
Metoda randomizacji	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie
Zaślepienie oceny efektów	niskie
Niekompletne dane nt. efektów	niskie
Selektywne raportowanie	niskie
Ogólna jakość	Wysoka

Według wnioskodawcy w żadnej z powyższych kategorii w analizowanym badaniu nie występuje wysokie ryzyko błędu. Podsumowując jakość ogólną można stwierdzić, że dla głównego badania analizy ryzyko błędu jest niskie. Spowodowane jest to zastosowaniem randomizacji, podwójnego zaślepienia w badaniu oraz prawidłowym przedstawieniem wyników. Analitycy Agencji nie zgłaszają zastrzeżeń do wykonanej przez wnioskodawcę oceny jakości tego badania.

Jakość odnalezionych przez wnioskodawcę przeglądów systematycznych oceniono za pomocą skali AMSTAR (szczegóły oceny znajdują się w Tabeli 33 AKL wnioskodawcy).

Jakość badań dla dodatkowego komparatora (metotreksat) została opisana w rozdz. 5.3. uzupełnień do AKL.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- *Metodyka badania GiACTA zakładała w ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego uzyskanie trwałej remisji dla porównania ocenianej interwencji z prednizonem w dawce redukowanej w krótszym 26-tygodniowym okresie obserwacji (PL+GKS_26); na potrzeby niniejszej analizy przedstawiono również dane dla tego samego punktu końcowego czyli trwałej remisji lecz dla porównania TCZ+GKS z wybranym komparatorem (PL+GKS_52), który w metodyce badania stanowił główny drugorzędowy punkt końcowy.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Podział włączonych do badania chorych na 4 grupy (dwie dla interwencji i dwie dla komparatora) sprawia, że analizowana grupa chorych stosujących tocilizumab jest mniej liczna, w konsekwencji niższa jest wiarygodność zewnętrzna badania. Z 251 chorych włączonych do badania, analizie poddano 100 chorych z grupy TCZ+GKS oraz po 50/51 z grup PLC+GKS w zależności od ocenianego punktu końcowego.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- *Ograniczeniem niniejszej analizy jest mała liczba odnalezionych dowodów naukowych dla przyjętych kryteriów PICOS, z uwagi na nowo zarejestrowane wskazanie (GCA w 2017 r.) dla podskórnie podawanego tocilizumabu. W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano wyłącznie 1 badanie randomizowane spełniające kryteria włączona do analizy głównej GiACTA. Jednak należy zaznaczyć, iż badanie to cechuje się wysoką wiarygodnością wewnętrzną gdyż zostało przeprowadzone na stosunkowo dużej próbie (N=251) mając na uwadze analizowaną rzadką jednostkę chorobową i w wystarczająco długim okresie obserwacji (52 tygodnie). Aktualnie w trakcie trwania jest faza extension tego badania GiACTA, która prowadzona jest w schemacie open-label (104 tygodnie), której wyniki zostaną wkrótce opublikowane. Należy zaznaczyć że badanie GiACTA jest największym jak dotąd badaniem randomizowanym obejmującym pacjentów z GCA.*
- *Ze względu na sposób przedstawienia danych dla punktów końcowych takich jak OB i stężenie CRP (prezentowanych w postaci median (IQR)) nie przeprowadzono analizy statystycznej wyników dla tych punktów końcowych;*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Dodatkowa analiza skuteczności praktycznej obejmuje dowody naukowe dla tocilizumabu podawanego dożylnie oraz w innej niż wnioskowana dawce, tj. 8 mg/kg/4 tyg. (badanie RCT: *Villiger 2016*, serie przypadków: *Seitz 2011*, *Unizony 2012*, *Loricera 2014a*, *Loricera 2014b*, *Evans 2016*, *Regent 2016*, *Vinicki 2017*). Wobec czego brak jest jeszcze (rejestracja wskazania GCA w 2017 r.) dowodów na skuteczność praktyczną ocenianej technologii przy wnioskowanej dawce i drodze podania (podskórnie).
- Pierwszorzędowy punkt końcowy uwzględniał porównanie TCZ+GKS vs PLC+GKS₂₆. W ramieniu interwencji i komparatora podawano zmniejszającą się dawkę glikokortykosteroidów przez okres 26 tygodni. W praktyce klinicznej okres ten jest dłuższy, polskie zalecenia dotyczące układowych zapaleń naczyń (*Tłustochowicz 2016*) wskazują, że *czas leczenia prednizonem zależy od objawów klinicznych i może wynosić kilka lat. Z kolei francuskie wytyczne GEFA 2016 powołują się na fakt, iż mediana czasu leczenia w kohortowych badaniach obserwacyjnych to ok. 24 miesiące z szerokim, często wieloletnim zakresem*. Biorąc pod uwagę, że 26-tygodniowy okres leczenia GKS najprawdopodobniej nie odpowiada czasowi stosowania terapii w praktyce klinicznej, ośmiokrotnie wyższa skuteczność TCZ w zakresie uzyskania remisji choroby w porównaniu TCZ+GKS vs. PLC+GKS może być zawyżona.

Ponadto w raporcie NICE 2017 podkreślono, że 49% pacjentów w ramieniu komparatora nie osiągnęło remisji choroby po 6-tygodniowej skryningowej fazie badania, a mimo to chorzy kontynuowali 52-tygodniowy schemat zmniejszania dawki. Wskazano, iż może to wpłynąć na pierwszorzędowy punkt końcowy badania (trwała remisja po 52 tygodniach) na korzyść tocilizumabu, ponieważ jest mniej prawdopodobne, że chorzy, którzy nie zareagowali na wysokie dawki GKS, osiągnęliby remisję przy niższych, stopniowo malejących dawkach.

- W badaniu GiACTA początkowa dawka (w pierwszym tyg.) prednizonu wynosiła 60 mg [redacted].
[redacted] Analizując dane literaturowe można stwierdzić, że nie ma konsensusu co do dokładnej dawki lub schematu zmniejszania dawki GKS, niemniej rekomendowane jest stosowanie dawki początkowej od 0,5-1 mg/kg lub 40-60 mg/dzień (*Leuchten 2018*).
- Brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną tocilizumabu w porównaniu do metotreksatu (komparator dodatkowy w analizie) u chorych z GCA.
- Brak porównania pośredniego tocilizumabu i metotreksatu (z uwagi na istotną heterogeniczność odnalezionych badań) uniemożliwia wiarygodne wnioskowanie, czy TCZ cechuje się wyższą skutecznością niż MTX, który, jak wskazują dane NFZ i ekspert kliniczny Agencji, jest technologią aktualnie stosowaną u części pacjentów z GCA w Polsce.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Kliniczne punkty końcowe zgodnie z wytycznymi EUnetHTA:

W badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy nie oceniano całkowitego przeżycia pacjentów w ramach analizy skuteczności. W badaniu *GiACTA* nie odnotowano przypadków zgonu.

TCZ+GKS vs PLC+GKS

Jakość życia oceniano na podstawie kwestionariusza *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey* (SF-36) oraz globalnej oceny aktywności choroby przez pacjenta w oparciu o skalę wzrokowo-analogową PGA VAS). Zakres liczby punktów dla SF-36 wynosił od 0 do 100, z wyższą liczbą punktów przy lepszym funkcjonowaniu. Zakres skali VAS był od 0 do 100 mm, z wyższymi punktami wskazującymi na większą aktywność choroby.

Tabela 17. Ocena jakości życia wg kwestionariusza SF-36 oraz PGA VAS w 52 tygodniu dla porównania TCZ+GKS vs PL+GKS_52 – badanie GiACTA

Badanie	Interwencja	N	Zmiana LSM* [punkty]	Różnica zmian LSM (99% CI)	p
SF-36 – PCS – podsumowanie komponenty fizycznej					
GiACTA	TCZ+GKS	85	4,10	5,59 (0,86; 10,32)	0,002
	PL+GKS_52	41	-1,49		
SF-36 – MCS – podsumowanie komponenty psychicznej					
GiACTA	TCZ+GKS	85	7,28	4,44 (-0,69; 9,56)	0,025
	PL+GKS_52	41	2,84		
PGA VAS					
GiACTA	TCZ+GKS	88	-19,0	-11,8 (-27,2; 3,6)	0,048
	PL+GKS_52	42	-7,2		

* średnia uzyskana metodą najmniejszych kwadratów

W ocenie jakości życia wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść analizowanej interwencji w zakresie oceny komponenty fizycznej wg kwestionariusza SF-36, gdzie różnica zmian LSM punktów wyniosła 5,59 (99% CI: 0,86; 10,32). Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic w wynikach obu grup dla komponenty psychicznej oraz w globalnej ocenie choroby przez pacjenta na skali VAS (nie osiągnięto istotności statystycznej dla przedziału 99%CI, ale osiągnięto IS biorąc pod uwagę wartość p).

Ocenę skuteczności klinicznej porównywanych interwencji w analizie głównej przeprowadzono dla 52-tygodniowego okresu obserwacji. W analizie uwzględniono wyniki dla grupy pierwszej z badania tj. tocilizumab (TCZ) podawany podskórnie w schemacie: 162 mg/tydzień w połączeniu z prednizonem w dawce zredukowanej w okresie 26-tygodniowym (TCZ+GKS).

Oceniany w analizie komparator stanowiło placebo podawane z glikokortykosteroidami w dawce zredukowanej w okresie 52 tygodni (PLC+GKS_52). Z uwagi jednak, że pierwszorzędowy punkt końcowy badania dotyczył porównania TCZ z glikokortykosteroidami w dawce zredukowanej w okresie 26 tygodni (PLC+GKS_26), przedstawiono wyniki ze skróconym czasem podawania GKS. W analizie podkreślono jednak, że schemat z 26-tygodniową redukcją GKS nie jest stosowany w praktyce.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności na podstawie badania GiACTA. Trwała remisja* w 52 tygodniu – pierwszorzędowy (TCZ+GKS vs PL+GKS_26) i drugorzędowy punkt końcowy (TCZ+GKS vs PL+GKS_52)

Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	Różnica punktów procentowych (99,5% CI)**	p
Pierwszorzędowy punkt końcowy						
Trwała remisja: 52 tyg.						
TCZ+GKS	100	56 (56)	7,82 (3,21; 19,06)	3 (2; 4)	42 (18; 66)	<0,001
PLC+GKS_26	50	7 (14)				
Drugorzędowy główny punkt końcowy						
Trwała remisja: 52 tyg.						
TCZ+GKS	100	56 (56)	5,94 (2,61; 13,50)	3 (2; 5)	38 (18; 59)	<0,001
PLC+GKS_52	51	9 (18)				

* Trwałą remisję definiowano jako brak objawów zaostrzenia/nawrotu po uzyskaniu remisji w okresie 12 tygodni od wizyty wyjściowej do 52 tygodnia (przy stosowaniu się pacjentów do zdefiniowanego w protokole schematu terapeutycznego redukcji dawki prednizonu),

** test dwustronny z przedziałem ufności 99,5%.

W badaniu GiACTA dla porównań TCZ+GKS vs PLC+GKS_26 (pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz TCZ+GKS vs PLC+GKS_52 (drugorzędowy punkt końcowy) zaobserwowano istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów, którzy uzyskali trwałą remisję choroby.

Tabela 19. Pozostałe punkty końcowe w ocenie TCZ+GKS vs PL+GKS_52 – badanie GiACTA

Czas do wystąpienia pierwszego po remisji zaostrzenia/nawrotu GCA					
Interwencja	N	n (%)	Mediana (99% CI) [dni]	HR (99% CI)	p
TCZ+GKS	100	23 (23)	NA	0,39 (0,18; 0,82)	0,0001
PL+GKS_52	51	25 (49)	295 (168; NA)		
Terapia ratunkowa prednizonem					
Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)		NNT (95% CI)
TCZ+GKS	100	23 (23)	0,25 (0,12; 0,51)		4 (3; 7)
PL+GKS_52	51	28 (55)			
Skumulowana dawka prednizonu w 52 tygodniu					
Interwencja	N	Mediana (zakres) [mg]			p
TCZ+GKS	100	1 862 (630; 6 602)			<0,001
PL+GKS_52	51	3 818 (822; 10 698)			

W badaniu GiACTA dla porównania TCZ+GKS vs PLC+GKS_52 zaobserwowano istotny statystycznie dłuższy czas do wystąpienia pierwszego po remisji zaostrzenia/nawrotu GCA (mediana w grupie TCZ nie została osiągnięta), istotny statystycznie niższy odsetek pacjentów wymagających terapii ratunkowej prednizonem, oraz istotną statystycznie niższą skumulowaną dawkę glikokortykosteroidów.

W analizie wnioskodawcy przedstawiono ponadto wyniki dotyczące parametrów laboratoryjnych (OB, CRP) oraz poziomów przeciwciał TCZ pochodzące z danych ze strony *clinicaltrials.gov* (NCT01791153). Szczegóły znajdują się w rozdziałach 3.2.6 i 3.2.7 AKL wnioskodawcy. Wyniki porównań nie były istotne statystycznie (poziom przeciwciał TCZ) lub porównanie nie było możliwe do przeprowadzenia (ocena parametrów OB, CRP).

TCZ+GKS vs MTX+GKS

W ramach uzupełnień minimalnych wnioskodawca przedstawił porównanie z dodatkowym komparatorem w postaci metotreksatu z glikokortykosteroidami (MTX+GKS). Przeprowadzono adekwatny przegląd systematyczny, aczkolwiek nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną TCZ w porównaniu do MTX u chorych z GCA. Zidentyfikowano trzy badania randomizowane dotyczące porównania MTX z PLC w analizowanej populacji (*Hoffman 2002, Jover 2001, Spiera 2001*). Z uwagi jednak na istotną heterogeniczność odnalezionych badań odstąpiono od przeprowadzenia porównania pośredniego TCZ i MTX poprzez wspólny komparator - PLC. Zestawienie wyników z badań znajduje się w uzupełnieniu wnioskodawcy do AKL w rozdziale 3, natomiast poniżej przedstawiono wybrane z nich. W analizie wnioskodawcy w rozdz. 4 uwzględniono ponadto zestawienie definicji punktów końcowych (w badaniu GiACTA oraz w badaniach dla komparatora - *Hoffman 2002, Jover 2001, Spiera 2001*).

Tabela 20. Ocena skuteczności MTX + GKS vs PLC + GKS - Hoffman 2002, Jover 2001, Spiera 2001

Rodzaj punktu końcowego/badanie		MTX + GKS	PLC + GKS	Parametr [95 %CI] (wartość p)
		n/N (%)	n/N (%)	
Nawrót choroby	Hoffman 2002	6 mcy: 68,9% (54,8; 82,9) 12 m-cy: 74,8% (61,2; 88,4)	6 m-cy: 66,1% (50,2; 82,0) 12 m-cy: 91,3% (80,6; 100)	0,31
	Jover 2001	9/20 (45) 7/15 (46,6)	16/19 (84,2) 15/18 (83,3)	0,018 0,06
	Spiera 2001	2/12 (16,7)	0/9 (0,0)	>0,05
Rodzaj punktu końcowego/badanie		Mediana/średnia (SD) [mg]	Mediana/średnia (SD) [mg]	Parametr [95 %CI] (wartość p)
Skumulowana dawka GKS	Hoffman 2002	5375 (1980-8270)*	5275 (1020-8605)*	0,5
	Jover 2001	4187 (1529) 4024 (1256)	5489,5 (1396) 5360 (1314)	1302 (350; 2253) 0,009 1336 (416; 2254) 0,006

Rodzaj punktu końcowego/badanie		MTX + GKS	PLC + GKS	Parametr [95 %CI] (wartość p)
		n/N (%)	n/N (%)	
Spiera 2001		6469 (2024)	5908 (2131)	0,6

*mediana (25/75 percentyl)

W porównaniu MTX + GKS vs PLC + GKS istotnie statystycznie wyniki uzyskano w badaniu *Jover 2001* w zakresie redukcji ryzyka nawrotu choroby oraz redukcji skumulowanej dawki GKS na korzyść grupy z MTX.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

TCZ

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji ITT. Oceniano zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, zgony, przerywanie badania (ogółem, z powodu AEs, z powodu braku skuteczności), infekcje i ciężkie infekcje, reakcje w miejscu wstrzyknięcia oraz zaostrzenie GCA jako ciężkie AEs, odchylenia parametrów laboratoryjnych. Najważniejsze wyniki oceny bezpieczeństwa przedstawiono poniżej.

Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa w 52 tygodniu leczenia i obserwacji, TCZ+GKS vs PL+GKS_52, zdarzenia niepożądane – badanie *GiACTA*

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)
≥1 AEs	TCZ+GKS	100	98 (98)	4,17 (0,74; 23,59)
	PLC+GKS_52	51	47 (92)	
Ogółem nie ciężkie AEs	TCZ+GKS	100	87 (87)	1,07 (0,40; 2,86)
	PLC+GKS_52	51	44 (86,3)	

W badaniu *GiACTA* (okres obserwacji 52 tygodnie) nie odnotowano przypadków zgonu. Zdarzenia niepożądane ogółem (nie ciężkie AEs) w analizowanych grupach TCZ+GKS i PLC+GKS_52 występowały z podobną częstością (ok. 87%).

Tabela 22. Wyniki analizy bezpieczeństwa w 52 tygodniu leczenia i obserwacji, TCZ+GKS vs PL+GKS_52, infekcje – badanie *GiACTA*

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)
Infekcje	TCZ+GKS	100	75 (75)	1,34 (0,79; 3,40)
	PLC+GKS_52	51	33 (65)	
Ciężkie infekcje	TCZ+GKS	100	7 (7)	0,57 (0,18; 1,78)
	PLC+GKS_52	51	6 (12)	

Do najczęstszych AEs należały infekcje, które wystąpiły u 75% pacjentów z grupy TCZ+GKS oraz 65% chorych z grupy PLC+GKS_52. Istotną statystycznie różnicę w zakresie analizowanych zdarzeń niepożądanych uzyskano tylko w przypadku występowania zaparć, gdzie OR = 0,07 (95% CI: 0,01; 0,98) było na korzyść grupy tocilizumabu.

Natomiast analizując pozostałe AEs nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania TCZ+GKS vs PLC+GKS_52. Szczegółowe zestawienie AEs znajduje się w AKL wnioskodawcy w rozdziale 3.3.

Tabela 23. Wyniki analizy bezpieczeństwa w 52 tygodniu leczenia i obserwacji, TCZ+GKS vs PL+GKS_52, ciężkie zdarzenia niepożądane* - badanie *GiACTA*

Punkt końcowy	Interwencja	n (%)	OR (95% CI)
≥1 SAE	TCZ+GKS	15 (15)	0,52 (0,22; 1,19)
	PL+GKS_52	13 (25)	
Ciężka infekcja lub zakażenie	TCZ+GKS	7 (7)	0,57 (0,18; 1,78)
	PL+GKS_52	6 (12)	
Zaburzenia naczyniowe	TCZ+GKS	4 (4)	2,08 (0,23; 19,14)
	PL+GKS_52	1 (2)	

Punkt końcowy	Interwencja	n (%)	OR (95% CI)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej lub śródpiersia	TCZ+GKS	2 (2)	0,50 (0,07; 3,66)
	PL+GKS_52	2 (4)	
Urazy, zatrucia, lub powikłania proceduralne	TCZ+GKS	3 (3)	5,70 (0,17; 196,62)
	PL+GKS_52	0 (0)	
Zaburzenia układu nerwowego	TCZ+GKS	1 (1)	0,51 (0,03; 8,24)
	PL+GKS_52	1 (2)	
Zaburzenia serca	TCZ+GKS	2 (2)	0,50 (0,07; 3,66)
	PL+GKS_52	2 (4)	
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego lub tkanki łącznej	TCZ+GKS	1 (1)	0,25 (0,02; 2,80)
	PL+GKS_52	2 (4)	
Zaburzenia układu żołądkowo-jelitowego	TCZ+GKS	1 (1)	2,54 (0,06; 104,05)
	PL+GKS_52	0 (0)	
Nowotwór	TCZ+GKS	0 (0)	0,25 (0,01; 4,80)
	PL+GKS_52	1 (2)	

* Zgodnie z SOC (*System Organ Class*), oraz jako wartości występujące u co najmniej 1 % pacjentów ogółem

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w występowaniu ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) w analizowanych grupach.

Tabela 24. Wyniki analizy bezpieczeństwa w 52 tygodniu leczenia i obserwacji, TCZ+GKS vs PL+GKS_52, przerywanie leczenia – badanie GiACTA

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)
Ogółem	TCZ+GKS	100	15 (15)	1,62 (0,56; 4,75)
	PL+GKS_52	51	5 (10)	
Z powodu AEs	TCZ+GKS	100	6 (6)	10,70 (0,33; 345,04)
	PL+GKS_52	51	0 (0)	
Z powodu braku skuteczności	TCZ+GKS	100	1 (1)	0,25 (0,02; 2,80)
	PL+GKS_52	51	2 (4)	

W badaniu GiACTA nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie częstości przerywania leczenia zarówno z powodu występowania zdarzeń niepożądanych, jak i z powodu braku skuteczności leczenia. Z tym, że przerwanie leczenia spowodowane AEs w grupie ocenianej interwencji wystąpiło u 6% pacjentów, podczas gdy w grupie komparatora nie odnotowano takich przypadków.

MTX

Do analizy bezpieczeństwa dla porównania MTX + GKS vs PLC + GKS wykorzystano dane z trzech badań randomizowanych: *Hoffman 2002*, *Jover 2001*, *Spiera 2001*. Najważniejsze wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 25. Ocena bezpieczeństwa MTX + GKS vs PLC + GKS - Hoffman 2002, Jover 2001, Spiera 2001

Rodzaj punktu końcowego/badanie		MTX + GKS	PLC + GKS	wartość p	
		n/N (%)	n/N (%)		
Zgony	Hoffman 2002	2/51 (3,9)	1/47 (2,1)	>0,05	
	Jover 2001	0/20 (0,0)	0/1 (0,0)	-	
Utrata z badania ogółem		Spiera 2001	2/12 (16,7)	0/9 (0,0)	>0,05
Utrata z badania z powodu AE	Hoffman 2002	3/51 (5,8)	0/47 (0,0)	>0,05	
	Jover 2001	5/20 (25)	1/19 (5)	>0,05	

W uwzględnionych badaniach dla porównania MTX + GKS vs PLC + GKS nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zgonów, utraty z badania ogółem oraz utraty z badania z powodu AEs.

Ponadto nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie innych zdarzeń niepożądanych raportowanych w ww. badaniach. Zostały one szczegółowo przedstawione w uzupełnieniu wnioskodawcy do AKL w rozdziale 3.3.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Z uwagi na sposób podania ocenianej interwencji tj. podskórnie - co jest stosowane w praktyce klinicznej od niedawna (rejestracja w 2017 r.), dodatkowa analiza skuteczności praktycznej wnioskodawcy powstała w oparciu o wyniki badań oceniających tocilizumab w podaniu dożylnym (TCZ i.v.). Biorąc pod uwagę powyższe odstąpiono od przedstawiania w AWA efektywności klinicznej TCZ i.v. (szczegóły dot. skuteczności praktycznej TCZ i.v. znajdują się w rozdz. 4 AKL wnioskodawcy).

W randomizowanym badaniu Villiger 2016 (tocilizumab stosowany w postaci dożylnej w dawce 8 mg/kg/4 tyg.+GKS w porównaniu z PLC+GKS) zareportowane najczęstsze ciężkie zdarzenia niepożądane w grupie badanej to zaburzenia układu żołądkowo-jelitowego (15%) oraz choroby skóry (5%), infekcje (5%), zaburzenia układu sercowo-naczyniowego (5%), hiperglikemia i miopatia związana ze stosowaniem GKS (5%). Natomiast w serii przypadków włączonych do poszerzonej analizy bezpieczeństwa wnioskodawcy raportowane AEs obejmowały neutropenię, leukopenię, łagodne zapalenie błony śluzowej oraz infekcje (pełna ocena bezpieczeństwa TCZ i.v. znajduje się w rozdz. 5.4 AKL wnioskodawcy).

W wyniku wyszukiwania kontrolnego, przeprowadzonego przez analityków Agencji nie odnaleziono dodatkowych, nieuwzględnionych w raporcie wnioskodawcy, badań dotyczących skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab w podaniu podskórnym).

Odnaleziono natomiast przegląd systematyczny z metaanalizą badań *Berti 2018* oceniającą możliwości terapeutyczne w GCA za pomocą *fragility index* (FI). Wskaźnik ten zdefiniowano jako intuicyjne narzędzie określające minimalną liczbę pacjentów, których status musiałby ulec zmianie (np. od wystąpienia danego punktu końcowego po jego brak), aby różnica istotna statystycznie nie osiągnęła istotności statystycznej i *vice versa*.

Do analizy włączono 10 badań RCT, w tym badania dla tocilizumabu *Stone 2017* (GiACTA) i *Villiger 2016* oraz badania dla metotreksatu *Hoffman 2002*, *Jover 2001* i *Spiera 2001*.

Wyniki metaanalizy wskazują, że TCZ i MTX zniżyły prawdopodobieństwo stanu wolnego od nawrotu choroby (relapse free) przy odpowiednio: RR [95%CI] = 3,54 (2,28-5,51) i RR [95%CI] = 1,54 (1,02-2,30).

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

Analiza bezpieczeństwa na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego RoActemra

Profil bezpieczeństwa opiera się na danych pochodzących od 4510 pacjentów eksponowanych na produkt RoActemra w badaniach klinicznych; większość z tych pacjentów uczestniczyła w badaniach w RZS (n=4009), natomiast pozostałe doświadczenia pochodzą z badań w GCA (n=149), wMIZS (n=240) i uMIZS (n=112). Profil bezpieczeństwa produktu RoActemra w tych wskazaniach pozostaje podobny i nieodróżniony.

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały: zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowej i gardła, ból głowy, nadciśnienie tętnicze i zwiększenie aktywności AIAT.

Do najcięższych działań niepożądanych należały ciężkie zakażenia, powikłania zapalenia uchyłków jelita oraz reakcje nadwrażliwości.

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych należy: reakcja w miejscu wstrzyknięcia, zakażenie górnych dróg oddechowych i hipercholesterolemia. Z kolei często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występujące działania niepożądane to: leukopenia, neutropenia, zapalenie spojówek, ból brzucha, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka, obrzęki obwodowe, reakcje nadwrażliwości, 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.

Analiza bezpieczeństwa na podstawie bazy ADRReports

Poniżej przedstawiono zawarte w AW zestawienie zaraportowanych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports).

Tabela 26. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków – dane dla tocilizumabu (dane zbierane do sierpnia 2018 r.)

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Infekcje i zakażenia	4 787
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	4 114
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2 642
Zaburzenia żołądka i jelit	2 440
Badania diagnostyczne	2 227
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	2 043
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1 745
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1 704
Zaburzenia układu nerwowego	1 507
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	1 429
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1 086
Zaburzenia układu immunologicznego	1 036
Zaburzenia naczyniowe	999
Zaburzenia serca	748
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	580
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	459
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	451
Zaburzenia w obrębie oka	420
Zaburzenia psychiczne	359
Procedury medyczne i chirurgiczne	282
Uwarunkowania społeczne	242
Zaburzenia ucha i błędnika	126
Ciąża, połóg i stan okołoporodowy	96
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	88
Zaburzenia endokrynologiczne	70
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. product issues)	43
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	27
Ogółem	31 750

Ocena bezpieczeństwa na podstawie zasobów URPL, EMA, FDA

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego RoActemra, wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie pod kątem odnalezienia alertów i komunikatów dotyczących wnioskowanej technologii m.in. na stronach: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA), Agencji Żywności i Leków (FDA).

Przedstawiono następujące ostrzeżenia dotyczące stosowania tocilizumabu (szczegółowe zestawienie danych zawarto w rozdziale 5.3 AKL), odnalezione na stronach:

FDA:

- Podano informację o trwającej ocenie tocilizumabu i potencjalnym związku substancji z hepatotoksycznością i zapaleniem trzustki (FAERS 2017).

URPL:

- Informacja dotycząca związku między stosowaniem produktu leczniczego RoActemra i wystąpieniem reakcji anafilaktycznej. Uaktualniono tekst ChPL, w części dotyczącej specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania leku, z powodu zgłoszenia reakcji anafilaktycznej zakończonej zgonem u dorosłego pacjenta z RZS (URPL 2010).

W procesie weryfikacji nie zidentyfikowano dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii na stronach EMA i MHRA.

4.3. Komentarz Agencji

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno randomizowane badanie kliniczne GiACTA (publikacje: *Stone 2017*, *Tuckwell 2016* oraz *Unizony 2013*), gdzie chorych z aktywną postacią olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic podzielono na cztery grupy i następujące interwencje:

1. tocilizumab podskórnie w dawce 162 mg/tydz. podawany początkowo z prednizonem w dawce zredukowanej w okresie 26 tyg. (TCZ+GKS);
2. tocilizumab podskórnie w dawce 162 mg/2 tyg. z prednizonem w dawce zredukowanej w okresie 26 tyg.;
3. placebo z prednizonem w dawce zredukowanej w okresie 26 tyg. (PLC+GKS_26);
4. placebo z prednizonem w dawce zredukowanej w okresie 52 tyg. (PLC+GKS_52).

Ocenianą w niniejszej AWA interwencję stanowi grupa 1 z badania tj. tocilizumab podskórnie w dawce 162 mg/tydz. podawany początkowo z prednizonem w dawce zredukowanej w okresie 26 tyg. (TCZ+GKS)- była to grupa otrzymująca zarejestrowane dawkowanie tocilizumabu. Oceniany w analizie komparator stanowiło placebo podawane z glikokortykosteroidami w dawce zredukowanej w okresie 52 tygodni (PLC+GKS_52). Z uwagi jednak, że pierwszorzędowy punkt końcowy badania dotyczył porównania TCZ z glikokortykosteroidami w dawce zredukowanej w okresie 26 tygodni, przedstawiono wyniki porównania ze skróconym czasem podawania GKS tj. TCZ+GKS_26 vs PLC+GKS_26.

W badaniu GiACTA w przypadku większości ocenianych punktów końcowych dla porównania TCZ+GKS vs PLC+GKS wykazano przewagę tocilizumabu. Zaobserwowano IS: wyższy odsetek pacjentów, którzy uzyskali trwałą remisję choroby, dłuższy czas do wystąpienia pierwszego po remisji zaostrzenia/nawrotu GCA, niższy odsetek pacjentów wymagających terapii ratunkowej prednizonem oraz niższą skumulowaną dawkę glikokortykosteroidów.

W ocenie jakości życia wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść analizowanej interwencji w zakresie oceny komponenty fizycznej wg kwestionariusza SF-36, gdzie różnica zmian LSM punktów wyniosła 5,59 (99% CI: 0,86; 10,32). Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic w wynikach obu grup dla komponenty psychicznej oraz w globalnej ocenie choroby przez pacjenta na skali VAS.

Do głównych ograniczeń analizy można zaliczyć małą liczbą dowodów naukowych potwierdzających skuteczność tocilizumabu w populacji docelowej, biorąc pod uwagę wnioskowaną dawkę i drogę podania. Z uwagi na nowo zarejestrowane wskazanie (GCA w 2017 r.) dla podskórnie podawanego tocilizumabu, w analizie klinicznej możliwe było uwzględnienie tylko jednego dostępnego badania – GiACTA. Zatem nie można jeszcze ocenić skuteczności praktycznej leczenia (dodatkowa analiza wnioskodawcy dotyczyła tocilizumabu podawanego dożylnie oraz w innej niż wnioskowana dawce tj. 8 mg/kg/4 tyg.). Ponadto metodyka badania GiACTA zakładała ocenę pierwszorzędowego punktu końcowego w 26-tygodniowym okresie leczenia (PL+GKS_26), takie porównanie uwzględniono w analizie i wykazano wysoką przewagę w skuteczności TCZ+GKS względem PLC+GKS_26. Niemniej jednak należy podkreślić, iż 26-tygodni to krótszy okres niż czas trwania leczenia GKS w praktyce klinicznej, na co wskazują m.in. polskie wytyczne postępowania medycznego w układowych zapaleniach naczyń (*Tlustochowicz 2016*).

Jak wskazano w opisie problemu zdrowotnego, do istotnych objawów podmiotowych GCA należą zaburzenia widzenia. Zgodnie z danymi literaturowymi zanim w praktyce klinicznej zaczęto standardowo stosować GKS, od 30 do 60% pacjentów z GCA traciło wzrok, a obecnie ten odsetek wynosi między 5 a 20% (Mollan 2018).

Należy zwrócić uwagę, iż mimo że w badaniu GiACTA, częstość zaburzeń wzroku była większa w grupie komparatora (PLC+GKS_52: n=5, PLC+GKS_26: n=5 vs TCZ co tydzień: n=0, TCZ co 2 tyg. n=3), to jedynie w grupie przyjmującej tocilizumab zaobserwowano przypadek tętniczej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (A-AION) z utratą wzroku, odwracalnej po zastosowaniu GKS (Mariano 2018). Z tym że dotyczyło to grupy przyjmującej TCZ co 2 tyg. W grupie zgodnej z wnioskowaną interwencją, tj. przyjmującej TCZ co tydzień, nie zaobserwowano zaburzeń wzroku.

Biorąc pod uwagę powyższe znaczenie tocilizumabu w zapobieganiu zaburzeniom wzroku, włączając w to utratę wzroku, wymaga dalszych badań.

W ramach uzupełnień minimalnych wnioskodawca przedstawił porównanie z dodatkowym komparatorem w postaci metotreksatu z glikokortykosteroidami (MTX+GKS). Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną TCZ i MTX u chorych z GCA. Zidentyfikowano natomiast trzy badania randomizowane dotyczące porównania MTX z PLC (*Hoffman 2002, Jover 2001, Spiera 2001*). Z uwagi na istotną heterogeniczność odnalezionych badań odstąpiono od przeprowadzenia porównania pośredniego TCZ i MTX poprzez wspólny komparator - PLC. Nie jest możliwe więc wnioskowanie, czy TCZ jest bardziej skuteczną terapią niż, jak wskazują dane NFZ i ekspert kliniczny, aktualnie stosowany u części pacjentów MTX.

W badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dotyczących oceny MTX, populacja nie jest pełni zgodna z wnioskowaną, ponieważ wszyscy pacjenci to chorzy nowozdiagnozowani. Natomiast analizowana populacja

W publikacji przeglądowej *Mollan 2018* oceniającej potencjał tocilizumabu w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic zaznaczono, iż dowody na stosowanie metotreksatu (MTX) są sprzeczne, a wykazane w metaanalizie (*Mahr 2017*) korzyści były niewielkie.

W najbardziej licznym z badań dla MTX (*Hoffman 2002*, gdzie N=98, pacjenci nowozdiagnozowani) odsetek pacjentów bez nawrotu choroby³ w 12 m-cu wyniósł 25,2% (nawrót choroby zaobserwowano u 74,8%). Z kolei w opinii eksperta klinicznego metotrexat jest skuteczny u około 15-20% chorych, biorąc pod uwagę populację wnioskowaną tj. chorych spełniających kryteria włączenia do PL. Natomiast trwała remisja⁴ choroby w grupie TCZ+GKS w badaniu GiACTA wystąpiła u 56% leczonych.

W zakresie oceny bezpieczeństwa w analizowanych grupach TCZ+GKS i PLC+GKS₅₂ zaobserwowano zbliżoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych. W większości z porównywanych AEs nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, przy czym do najczęstszych zalicza się występowanie infekcji (75% w grupie TCZ+GKS oraz 65% w grupie PLC+GKS₅₂). Zgodnie z wytycznymi klinicznymi terapie dodawane do GKS mają na celu głównie zmniejszenie częstości zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem glikokortykosteroidów. Natomiast wyniki badania GiACTA nie potwierdziły z korzyści w tym zakresie dla rocznego okresu obserwacji. Dane dotyczące dłuższego okresu obserwacji dostępne są jedynie dla innej drogi podania (podanie dożylnie w dawce 8 mg/kg/4 tyg.) i pochodzą z badań opisujących serie przypadków, wobec czego nie pozwalają na wiarygodną ocenę długoterminowego bezpieczeństwa TCZ.

Podobnie w porównaniu MTX+GKS vs PLC+GKS nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania poszczególnych AEs, a także w zakresie częstości występowania zgonów, utraty z badania ogółem oraz utraty z badania z powodu AEs. W badaniu *Hoffman 2002* zgony wystąpiły łącznie u trzech pacjentów (dwa w grupie MTX oraz jeden w grupie PLC), tak samo ciężkie infekcje, prowadzące do przerwania leczenia, dotyczyły trzech chorych (1/51 w grupie MTX+GKS oraz 2/47 w grupie PLC+GKS). Natomiast w badaniu *Jover 2001* odnotowano występowanie infekcji u 40% pacjentów z grupy MTX+GKS oraz 52,6% z grupy PLC+GKS (grupy nie były liczne - odpowiednio 20 i 19 chorych).

Chociaż TCZ może zwiększać ryzyko występowania zakażeń, w piśmiennictwie określany jest jako zadowalająca alternatywa dla glikokortykosteroidów u pacjentów, którzy nie tolerują ich stosowania (*Mariano 2018*). Wydaje się, że TCZ nie wiąże się z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu do GKS. Potrzebna jest jednak dalsza ocena skuteczności TCZ w odniesieniu do zaburzeń wzroku w GCA, gdyż obecne obserwacje wskazują na brak efektu w tym zakresie. Dodatkowe badania są konieczne również w odniesieniu do czasu trwania leczenia TCZ - dostępne jak dotąd dowody dotyczą 52-tygodniowej obserwacji (*Mariano 2018*).

Jak wskazał

³ Nawrót definiowano jako podwyższenie wskaźnika OB. Od zera do ≥ 40 mm /h) oraz co najmniej jednej symptom/objaw GCA, którego nie można przypisać innym czynnikom [% oraz skumulowane odsetki zdarzeń (95% CI)]

⁴ Trwała remisja wyrażona, jako odsetek pacjentów utrzymującą się remisją w 52 tygodniu (po odstawieniu prednizonu). Remisję definiowano jako brak zaostrzenia/nawrotu i normalizację CRP (<1 mg/dl), a trwałą remisję jako brak objawów zaostrzenia/nawrotu po uzyskaniu remisji w okresie 12 tygodni od wizyty wyjściowej do 52 tygodnia (przy stosowaniu się pacjentów do zdefiniowanego w protokole schematu terapeutycznego redukcji dawki prednizonu)

ekspert kliniczny: *tocilizumab jest lekiem objawowym, a nie przyczynowym. Zaostrzenia po jego odstawieniu będą raczej częste (aktualnie brak danych) i powinny być traktowane jako niepowodzenie terapii.*

W szwajcarskim badaniu *Adler 2016* spośród 20 pacjentów po rocznym leczeniu tocilizumabem, 11 (55%) doświadczyło nawrotu choroby w ciągu roku od zaprzestania leczenia TCZ. Alternatywnie do zaprzestania stosowania TCZ, należałoby rozważyć możliwość określenia odpowiednich schematów dawkowania podtrzymującego TCZ po osiągnięciu remisji. Dane z badania *GiACTA* obejmujące dłuższy niż roczny okres obserwacji nie są jeszcze dostępne, aczkolwiek należałoby oczekiwać podobnych wskaźników nawrotów (*Leuchten 2018*).

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Ocena opłacalności leczenia olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA, ang. *giant cell arteritis*) z zastosowaniem tocilizumabu w ramach programu lekowego.

Technika analityczna

Analiza użyteczności kosztów (CUA).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną technologię lekową RoActemra (tocilizumab) porównano z terapią glikokortykosteroidami – prednizonem.

Perspektywa

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywę wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (NFZ+pacjenta).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 30-letni horyzont czasowy.

Dyskontowanie

Przyjęto stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Model

Dostarczony przez wnioskodawcę model został przygotowany w oparciu o korporacyjny model decyzyjny (*de novo*) semi-Markowa utworzony w programie MS Excel. Wyróżniono w nim pięć stanów zdrowotnych:

- Remisja + sterydoterapia;
- Remisja bez sterydoterapii;
- Remisja po nawrocie choroby;
- Zaostrzenie/nawrót choroby;
- Zgon.

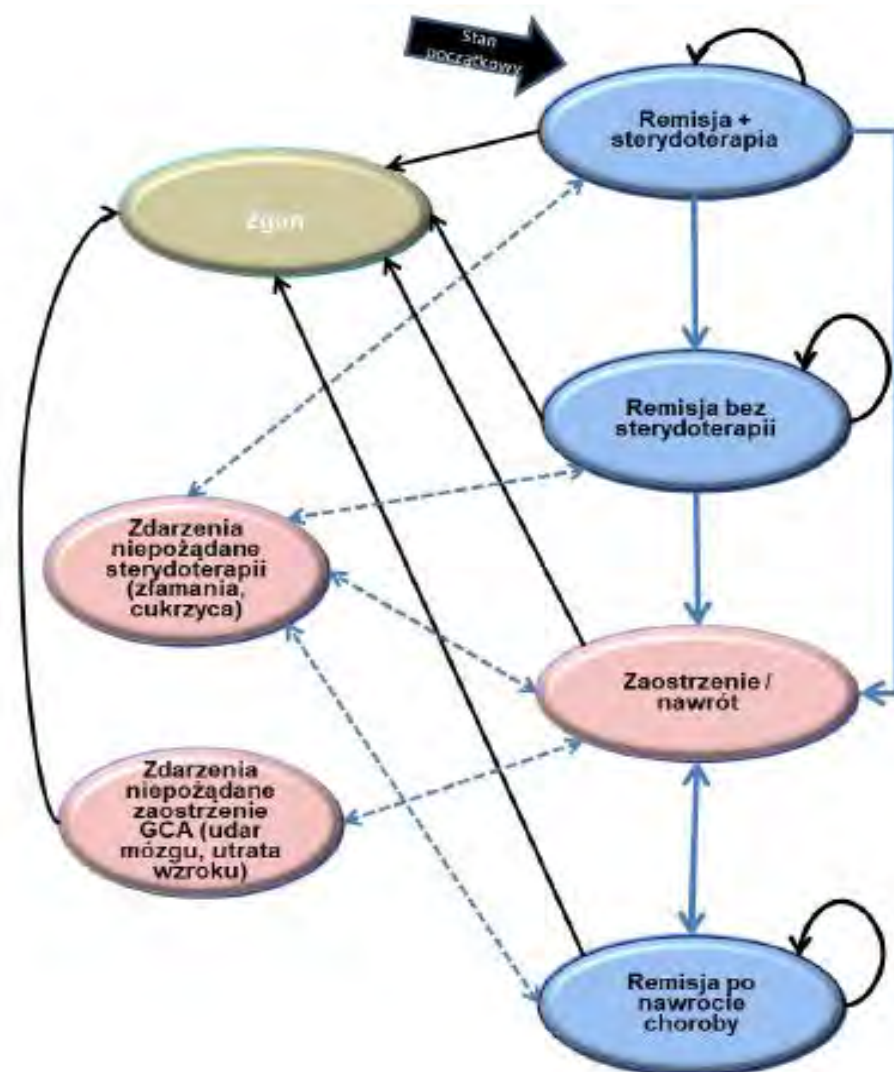
Długość jednego cyklu w modelu (częstość zmian stanu chorego) ustalono na poziomie 1 tygodnia, w związku z czym nie przeprowadzono korekty połowy cyklu.

W modelu pacjenci przechodzą z jednego stanu do drugiego zgodnie z prawdopodobieństwami przejść:

- Przejście ze stanów remisja+sterydoterapia lub remisja bez sterydoterapii do stanu pierwszego zaostrzenia (nawrotu) następuje zgodnie z wartościami prawdopodobieństw oszacowanych w oparciu o parametryczne krzywe przeżycia wyznaczające czas do pierwszego zaostrzenia (nawrotu) na podstawie krzywych Kaplana-Meiera z badania GiACTA;
- Prawdopodobieństwo wystąpienia kolejnych zaostrzeń (nawrotów) zostało zdefiniowane rozkładem wykładniczym (zgodnie z wynikami badania GiACTA).

Strukturę modelu przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 1. Struktura modelu wnioskodawcy



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową stanowią pacjenci ze zdiagnozowanym olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic, którzy spełniają następujące kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego:

[Redacted content]

Skuteczność kliniczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno randomizowane badanie kliniczne GiACTA (publikacje: *Stone 2017*, *Tuckwell 2016* oraz *Unizony 2013*), gdzie chorych z aktywną postacią obrzęmiokomórkowego zapalenia tętnic podzielono na cztery grupy i następujące interwencje:

1. tocilizumab podskórnie w dawce 162 mg/tyd. podawany początkowo z prednizonem w dawce zredukowanej w okresie 26 tyg. (TCZ+GKS);
2. tocilizumab podskórnie w dawce 162 mg/2 tyg. z prednizonem w dawce zredukowanej w okresie 26 tyg.;
3. placebo z prednizonem w dawce zredukowanej w okresie 26 tyg. (PLC+GKS_26);
4. placebo z prednizonem w dawce zredukowanej w okresie 52 tyg. (PLC+GKS_52).

W badaniu GiACTA w większości punktów końcowych dla porównania TCZ+GKS vs PLC+GKS_26 wykazano przewagę tocilizumabu. Zaobserwowano IS: wyższy odsetek pacjentów, którzy uzyskali trwałą remisję choroby, dłuższy czas do wystąpienia pierwszego po remisji zaostrzenia/nawrotu GCA, niższy odsetek pacjentów wymagających terapii ratunkowej prednizonem oraz niższą skumulowaną dawkę glikokortykosteroidów.

W ocenie jakości życia wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść analizowanej interwencji w zakresie oceny komponenty fizycznej wg kwestionariusza SF-36, gdzie różnica zmian LSM punktów wyniosła 5,59 (99% CI: 0,86; 10,32). Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic w wynikach obu grup dla komponenty psychicznej oraz w globalnej ocenie choroby przez pacjenta na skali VAS.

Ograniczenia analizy klinicznej opisano w rozdz. 4 niniejszej AWA.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono koszty:

- Substancji czynnych: tocilizumab, prednizon;
- Podania tocilizumabu oraz prednizonu;
- Diagnostyki i monitorowania leczenia;
- Hospitalizacji/porad ambulatoryjnych związanych z rozpoczęciem leczenia;
- Leczenia zaostrzeń i powikłań z nimi związanych;
- Leczenia zdarzeń niepożądanych spowodowanych stosowaniem GKS.

Koszty leków

Cenę hurtową produktu leczniczego RoActemra obliczono na podstawie zaproponowanej przez producenta (Roche Polska Sp. z o.o.) ceny zbytu netto powiększonej o 8% stawkę podatku VAT i urzędową marżę hurtową w wysokości 5% urzędowej ceny zbytu. Uwzględniono finansowanie w ramach istniejącej grupy limitowej: 1106.0, Tocilizumab. Cena ta jest zgodna z aktualnym Obwieszczeniem MZ.

Tabela 27. Koszty preparatu RoActemra (tocilizumab)

Opakowanie	CZN [zł]	UCZ [zł]	CH [zł]	WLF [zł]	CH z RSS [zł]
RoActemra, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 162 mg/0,9 ml,	3 640,00	3 931,20	4 127,76	4 127,76	

Opakowanie	CZN [zł]	UCZ [zł]	CH [zł]	WLF [zł]	CH z RSS [zł]
4 amp.-strz.					

Skróty: CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cena zbytu; CH – cena hurtowa; WLF – wysokość limitu finansowania; RSS – instrument dzielenia ryzyka

Koszt produktów leczniczych zawierających prednizon wyznaczono w oparciu o Obwieszczenie MZ z dnia 25 października 2017 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2017.105). Średni koszt 1 mg prednizonu oszacowano na podstawie ceny detalicznej, ceny za opakowanie z perspektywy NFZ, liczby mg/opakowanie poszczególnych produktów oraz ich udziałów w rynku (wyznaczone w oparciu o komunikaty DGL za okres od sierpnia 2016 r. do lipca 2017 r.).

Tabela 28. Koszt prednizonu

Nazwa, postać i dawka leku	CD [zł]	WLF [zł]	PO [zł]	Cena/opak. z persp. NFZ [zł]	Udziały w sprzedaży	Koszt za 1 mg z persp. wspólnej [zł]	Koszt za 1 mg z persp. NFZ [zł]
Encorton, tabl., 1 mg, 20 szt.	8,32	1,18	ryczałt	0,00	0,55%	0,4160	0,0000
Encorton, tabl., 10 mg, 20 szt.	20,34	11,84		8,64	20,45%	0,1017	0,0432
Encorton, tabl., 20 mg, 20 szt.	27,95	23,68		19,41	23,34%	0,0699	0,0485
Encorton, tabl., 5 mg, 20 szt.	12,09	5,92		2,72	6,68%	0,1209	0,0272
Encorton, tabl., 5 mg, 100 szt.	29,60	29,60		24,27	48,99%	0,0592	0,0485
Średnia ważona wielkością sprzedaży	-	-	-	-	100,00%	0,0764	0,0458

Skróty: CD – cena detaliczna; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

Komentarz analityka Agencji:

W oparciu o aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 r. dokonano weryfikacji wysokości kosztu 1 mg komparatora, który jest zbliżony do wartości przyjętych w modelu wnioskodawcy – wynosi 0,0449 zł/mg z perspektywy NFZ i 0,0813 zł/mg z perspektywy wspólnej. Również wartość kosztu 1 mg, oszacowana w oparciu o dane NFZ za lata 2017-2018 przekazane AOTMiT pismem z dn. 06.09.2018, znak: DGL.4450.209.2018 2018.48201.PD, jest zbliżona do oszacowań wnioskodawcy – wynosi 0,0456 zł/mg z perspektywy NFZ i 0,0809 zł/mg. Przyjęcie zaktualizowanych wartości kosztu komparatora nie wpływa na wyniki i wnioskowanie AE wnioskodawcy.

Pozostałe koszty

1. Koszty świadczeń (AE wnioskodawcy, s. 31-33) – tocilizumab stosowany jest podskórnie, a zgodnie z AE wnioskodawcy *po właściwym przeszkoleniu z zakresu techniki wstrzyknięć pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać sobie produkt RoActemra, jeśli lekarz uzna to za właściwe*. Zgodnie z powyższym założono, że przeszkolenie pacjenta wraz z wydaniem pierwszej dawki leku odbędzie się w ramach świadczenia 5.08.07.0000003 *Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu*, natomiast kolejne wizyty związane z wydaniem leku będą rozliczane w ramach świadczenia 5.08.07.0000004 *Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*. Prednizon z kolei podawany jest doustnie, w związku z czym koszty jego podania będą zawierały się w kosztach związanych z monitorowaniem leczenia.
2. Koszt diagnostyki i monitorowania terapii (AE wnioskodawcy, s. 33-36) – wnioskodawca nie uwzględnił w analizie kosztów badań związanych z diagnostyką olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA), gdyż wydatki te są ponoszone przed kwalifikacją do programu lekowego. Koszt monitorowania choroby różni się w zależności od stosowanego leczenia. W przypadku stosowania komparatora, tj. prednizonu, monitorowanie obejmuje podstawowe badania laboratoryjne, standardowe wizyty kontrolne, wizyty kontrolne z densytometrią oraz wizyty kontrolne u okulisty. W przypadku terapii tocilizumabem koszty monitorowania obejmują badania przy pierwszej kwalifikacji do programu, ocenę skuteczności leczenia oraz badania monitorujące.

3. Koszty leczenia zaostrzeń i powikłań (AE wnioskodawcy, s. 38-40) – koszty leczenia zaostrzeń choroby, tak jak w przypadku kosztów monitorowania, zostały oszacowane odrębnie dla tocilizumabu i prednizonu, gdyż są to koszty różniące. Konieczne było także przyjęcie założeń dotyczących

Wszystkie powyższe założenia zostały oparte na wynikach badania ankietowego przeprowadzonego przez wnioskodawcę wśród ekspertów klinicznych. Wyniki oszacowań przedstawione zostały w tabeli poniżej.

Wnioskodawca uwzględnił koszty leczenia powikłań związanych z zaostrzeniem GCA, tj. utrata wzroku i/lub udar mózgu. Koszty utraty wzroku zostały zaczerpnięte z AWA Humira (Raport nr OT.4351.6.2017 dot. stosowania leku Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie zapalenia błony naczyniowej oka (ZBN) – część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa (ICD-10: H20.0, H30.0)”) i w rocznym horyzoncie czasowym wynoszą 1 096,12 zł z perspektywy NFZ oraz 1 219,53 zł z perspektywy wspólnej. Z kolei koszt leczenia udaru oszacowano w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ (Nr 73/2017/DSOZ z 22 sierpnia 2017 r.) oraz statystyki JGP NFZ z 2016 r.

Jako koszty leczenia powikłań związanych z terapią GKS uznano koszty leczenia cukrzycy oraz złamań. Koszty leczenia cukrzycy, tak jak w przypadku kosztów utraty wzroku, zaczerpnięto z danych przedstawionych w AWA Humira i wynoszą one w ujęciu rocznym 949,88 zł z perspektywy NFZ oraz 1 681,87 zł z perspektywy wspólnej. Koszty leczenia złamań oszacowano w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 73/2017/DSOZ (podobnie jak koszt leczenia udaru). Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie wnioskodawcy przyjęto wartości użyteczności z nieopublikowanych danych pochodzących z badania GiACTA. Dla utraty użyteczności stanów zdrowia wykorzystano publikację Luqmani 2016.

Tabela 29. Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w analizie podstawowej

Stan zdrowotny lub zdarzenie	Rodzaj zdarzeń niepożądanych	Wartość użyteczności	Zmniejszenie użyteczności w modelu	Źródło
Użyteczności przyjęte w stanach modelu				
Remisja (wszystkie stany)	-		-	GiACTA
Zaostrzenie (nawrót choroby)	-		-	
Utrata użyteczności z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych				
Stan wyjściowy	-	0,716		Luqmani 2016
Utrata wzroku	Zaostrzenia GCA	0,375		
Udar mózgu: <i>minor stroke</i>		0,550		
Udar mózgu: <i>major stroke</i>		0,260		
Cukrzyca		0,630		
Złamanie kręgu (I rok)	Terapia GKS	0,408		
Złamanie kości udowej (I rok)		0,494		
Złamanie nasady bliższej kości ramiennej (I rok)		0,616		
Złamanie przedramienia (I rok)		0,630		
Złamanie kręgu (II rok i kolejne)		0,473		
Złamanie kości udowej (II rok i kolejne)		0,609		
Złamanie nasady bliższej kości ramiennej (II rok i kolejne)		0,716		
Złamanie przedramienia (II rok i kolejne)		0,702		

Dyskontowanie

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 30. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	TCZ	PRE	TCZ	PRE
Z RSS				
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]	9,12	8,84	9,12	8,84
Efekt inkrementalny [QALY]	0,28			
ICUR [zł/QALY]				
Bez RSS				
Koszt leczenia [zł]	86 433	18 885	86 998	20 150
Koszt inkrementalny [zł]	67 549		66 848	
Efekt [QALY]	9,12	8,84	9,12	8,84
Efekt inkrementalny [QALY]	0,28			
ICUR [zł/QALY]	237 279		234 817	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w porównaniu do prednizonu jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania TCZ vs PRE wyniósł 237 279 zł/QALY z perspektywy NFZ i 234 817 zł/QALY z perspektywy wspólnej bez uwzględnienia proponowanego RSS. Uwzględniając RSS oszacowany ICUR jest niższy i wynosi odpowiednio [redacted] zł/QALY z perspektywy NFZ i [redacted] zł/QALY z perspektywy wspólnej. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, który wynosi obecnie 134 514 zł/QALY.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog⁵, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 2 258,61 zł z perspektywy NFZ i 2 291,70 zł z perspektywy wspólnej w wariancie nieuwzględniającym RSS.

Uwzględniając proponowany przez wnioskodawcę RSS wartość progowa ceny zbytu netto leku wynosi [redacted] zł z perspektywy NFZ i [redacted] zł z perspektywy wspólnej.

Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto oraz [redacted]

⁵ 134 514 zł

W związku z przedstawieniem wyników badania RCT dowodzącego wyższej skuteczności wnioskowanej technologii nad komparatorem w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości oraz wielokierunkową analizę probabilistyczną.

Analiza deterministyczna – wariant z RSS

W ramach analizy deterministycznej testowano wpływ niepewnych wartości parametrów modelu na wynik końcowy analizy podstawowej kosztów-użyteczności. Testowano zmiany następujących parametrów: minimalny i maksymalny koszt prednizonu, koszty leczenia: zaostrzeń choroby, złamań i udaru mózgu, dawkowanie prednizonu, użyteczności w stanach z remisją/zaostrzeniem choroby, przeżycie od zaostrzenia GCA, ryzyko wystąpienia kolejnego nawrotu, dyskontowanie, horyzont czasowy. Wartości przyjęte w analizie wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli, natomiast szczegółowe informacje dotyczące przyjętych zmiennych znajdują się w AE wnioskodawcy rozdz. 1.5.2.

Tabela 31. Wartości parametrów testowanych w analizie wrażliwości (na podst. AE wnioskodawcy, rozdz. 1.5.2)

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
Koszt jednostkowy prednizonu za 1 mg	0,0458 zł (NFZ) 0,0764 (NFZ+pacjent)	Min.: 0,0000 zł (NFZ) 0,0592 zł (NFZ+pacjent) Maks.: 0,0485 zł (NFZ) 0,4160 (NFZ+pacjent)
Koszt leczenia zaostrzenia	1 175,75 zł (leczenie GKS) 1 553,90 (program lekowy)	Min.: 942,98 zł (leczenie GKS) 1 359,21 zł (program lekowy) Maks.: 1 466,71 zł (leczenie GKS) 1 797,26 zł (program lekowy)
Koszt leczenia złamania	3 986,30 zł	Min.: 2 334,68 zł Maks.: 6 387,98 zł
Koszt leczenia udaru mózgu	8 586,83 zł	Min.: 4 164,00 zł Maks.: 12 891,00 zł
Dawkowanie prednizonu	Średnia dawka dzienna: 50 mg (przyjęte na podstawie polskiej praktyki klinicznej)	Średnia dawka dzienna: 60 mg (przyjęte na podstawie danych z badania GiACTA)
Użyteczność w stanach z remisją choroby		
Użyteczność w stanie z zaostrzeniem choroby		
Przeżycie wolne od zaostrzenia GCA	TCZ: krzywa Weibulla PRE: krzywa wykładnicza	TCZ: krzywa log-logistyczna PRE: krzywa Gamma TCZ i PRE: krzywa pieciewise exponential
Ryzyko wystąpienia kolejnego nawrotu/cykl		

Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
Dyskontowanie	Koszty: 5,0% Efekty: 3,5%	Koszty: 0,0% Efekty: 0,0%
Horyzont czasowy analizy	30 lat	20 lat

W analizie wrażliwości przetestowano łącznie 22 możliwe scenariusze (w obu wariantach) – większość z nich potwierdziła wnioski z analizy podstawowej, wykazując, iż TCZ jest droższy i skuteczniejszy od komparatora, a

[Redacted text block]

Analiza probabilistyczna – wariant z RSS

Przedstawione w AE wnioskodawcy wykresy analizy probabilistycznej wskazują, iż wszystkie symulacje wskazują na wyższe koszty i większą skuteczność stosowania TCZ w porównaniu z GKS. Dodatkowo większość z symulacji znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 32. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	W analizie wnioskodawcy nie uwzględniono drugiego ze stosowanych w ramach codziennej praktyki klinicznej komparatora – metotreksatu (co omówiono szerzej w rozdz. 5.4)
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywotni horyzont czasowy, co jest zgodne z wytycznymi AOTMiT
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości oraz wielokierunkową analizę probabilistyczną.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego skoreszytu programu MS Excel analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Ograniczenia AE wskazane przez wnioskodawcę:

1. *Podstawowe ograniczenie analizy ekonomicznej wynika z różnic pomiędzy protokołem badania GiACTA (które jest podstawowym źródłem danych dla modelu korporacyjnego) oraz zapisami projektowanego programu lekowego odnoszących się do czasu trwania terapii tocilizumabem. W badaniu GiACTA pacjenci otrzymywali toclilizumab przez 12 miesięcy. Po zakończeniu 52-tygodniowego okresu zaślepienia w przypadku utrzymywania się aktywności choroby pacjent mógł kontynuować leczenie tocilizumabem w fazie open-label extension. Osoby z trwałą remisją, w przypadku ponownego zaostrzenia GCA również mogły ponownie rozpocząć leczenie.*

Biorąc pod uwagę powyższe różnice, należy stwierdzić, że istnieje niepewność związana z odniesieniem efektów klinicznych oszacowanych na podstawie leczenia prowadzonego zgodnie z protokołem badania klinicznego, do warunków zdefiniowanych zgodnie z zapisami programu lekowego.

2. *Podstawowym zdarzeniem klinicznym warunkującym większość przejść pomiędzy stanami modelu korporacyjnego jest zaostrzenie GCA (flare). Dysponując danymi o ryzyku pierwszego oraz kolejnych zaostrzeń można określić czy u pacjenta wystąpił brak remisji lub adekwatnej odpowiedzi na leczenie w danym cyklu (a także w dłuższym przedziale czasowym). Zgodnie z powyższym w modelu polskim przyjęto, że:*

Komentarz analityka Agencji

Zgodnie z opinią prof. dr. hab. n. med. Witolda Tłustochowicza, który w przekazanej AOTMiT opinii powołuje się na rekomendację NICE dla stosowania tocilizumabu w leczeniu GCA (Tabela 8), TCZ nie powinien być stosowany przez okres dłuższy niż 12 miesięcy (ponowne włączenie do programu), gdyż "obecnie brak danych w piśmiennictwie uzasadniających to postępowanie i potwierdzających jego skuteczność." oraz "Zaostrzenia po jego odstawieniu (TCZ – przyp. AOTMiT) będą raczej częste (aktualnie brak danych) i powinny być traktowane jako niepowodzenie terapii. Uważam że w przypadku nawrotu dolegliwości po tocilizumabie wdrożenie innej formy leczenia np. metotreksatem przyniesie choremu więcej korzyści". W związku z powyższym, jak wskazano

również w rozdz. 8, [redacted] wzbudza duże wątpliwości analityków Agencji, aczkolwiek jest podejściem konserwatywnym.

Dodatkowe ograniczenia:

1. W modelu wnioskodawcy, na podstawie wytycznych leczenia GCA (Muratore 2017) oraz badania [redacted], założono, że czas trwania terapii GKS wynosi 78 tygodni. Natomiast zgodnie z polskimi zaleceniami postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w olbrzymiokomórkowym zapaleniu tętnic (Tabela 8) „początkowa dawka prednizonu powinna wynosić 1 mg/kg m.c. na dobę (maksymalnie 60 mg/dobę), utrzymana przez miesiąc i następnie stopniowo obniżana tak, żeby w 3. miesiącu wyniosła 10–15 mg/dobę. Czas leczenia zależy od objawów klinicznych i może wynosić kilka lat.” [redacted]. Zatem w opinii analityków Agencji czas trwania terapii GKS w modelu wnioskodawcy powinien być dłuższy niż 78 tygodni. Należy przy tym pamiętać, że zgodnie z wynikami AE wnioskodawcy im dłuższy jest czas trwania leczenia w ramieniu komparatora, tym niższy jest wskaźnik ICUR.
2. W analizie wnioskodawcy nie uwzględniono drugiego ze stosowanych w ramach codziennej praktyki klinicznej komparatora – metotreksatu, który wymieniany jest w polskich (Reumatologia 2016) i francuskich (GEFA 2016) wytycznych klinicznych (rozdz. 3.4.1) oraz w opinii prof. dr. hab. n. med. Witolda Tłustochowicza („Metotreksat, będący w standardach leczenia choroby a pominięty w programie” – rozdz. 3.4.2). Również dane NFZ przekazane AOTMiT (pismo z dn. 06.09.2018, znak: DGL.4450.209.2018 2018.48201.PD) wskazują na stosowanie MTX w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10 M31.5 i M31.6.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych, należy jednak podkreślić, że w niniejszej analizie wartości parametrów dotyczących efektywności określono na podstawie przeprowadzonej ekstrapolacji wyników na znacznie dłuższy horyzont czasowy, co może wpływać na ograniczenie wiarygodności wyników.

Ograniczenia AE wskazane przez wnioskodawcę:

- Kolejne ograniczenie analizy związane jest z danymi klinicznymi wykorzystanymi w modelu. Krzywe Kaplana-Meiera (przeżycia bez zaostrzenia choroby) obejmowały okres zgodny z fazą double-blind badania GiACTA, czyli 12 miesięcy. Ponadto założono, że ryzyko kolejnych zaostrzeń zarówno na ramieniu interwencji jak i komparatora pozostaje stałe.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności analizy przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości wejściowych, a także testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzaniu do modelu tych samych danych. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów.

Walidacja konwergencji

W celu dokonania walidacji konwergencji autorzy analizy wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie systematyczne analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania tocilizumabu we wnioskowanym wskazaniu. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych odnoszących się do omawianego wskazania.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca nie zidentyfikował długookresowych badań klinicznych oceniających stosowanie TCZ w leczeniu GKS, które mogłyby posłużyć do przeprowadzenia walidacji zewnętrznej modelu.

Zakres przeprowadzonej przez wnioskodawcę walidacji można uznać za wystarczający. W procesie weryfikacji nie zidentyfikowano innych analiz ekonomicznych dla przedmiotowej interwencji we wnioskowanym wskazaniu, z którymi można byłoby porównać wyniki ocenianej AE.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Głównym ograniczeniem analiz wnioskodawcy jest nieuwzględnienie drugiego ze stosowanych w ramach codziennej praktyki klinicznej komparatora – metotreksatu. W związku z tym analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu w celach poglądowych zestawienia kosztów TCZ oraz MTX. W celu oszacowania średnich rocznych kosztów MTX wykorzystano obecnie obowiązujące Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z dn. 29 sierpnia 2018 r.) oraz dane otrzymane od NFZ dotyczące wielkości refundacji MTX u pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10 M31.5 i M31.6. Wykorzystano również dawkowanie zastosowane w badaniu Hoffman 2002, uznanym przez wnioskodawcę za reprezentatywne (pismo z dn. 23.08.2018 dot. niespełnienia wymagań minimalnych), zgodnie z którym leczenie rozpoczynano od dawki wynoszącej 0,15 mg/kg tygodniowo i w przypadku braku zdarzeń niepożądanych w ciągu dwóch tygodni zwiększano do dawki wynoszącej 0,25 mg/kg tygodniowo, lecz nie większej niż 15 mg/tydzień (dawkowanie jest zbieżne z opinią eksperta). W związku z brakiem informacji o średniej masie ciała pacjentów biorących udział w badaniu Hoffman 2002 do oszacowań przyjęto średnią masę ciała pacjentów z badania GiACTA (Stone 2017). Założono także, że oba leki stosowane są przez 12 miesięcy (52 tygodnie) oraz że koszty stosowania GKS są kosztami nieróżnicującymi. Wyniki oszacowań przedstawia poniższa tabela.

Tabela 33. Roczny koszt TCZ i MTX

Parametr	TCZ ^a		MTX	
	Bez RSS	Z RSS	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Koszt jednostkowy [zł/mg]	6,37		0,04	0,09
Dawka tygodniowa [mg]	162		15	
Koszt roczny [zł]	53 660,88		28,43	70,22

^a w przypadku TCZ perspektywa płatnika i wspólna są tożsame, ze względu na stosowanie w ramach programu lekowego

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną porównując tocilizumab (TCZ), stosowany w ramach programu lekowego „Tocilizumab w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (ICS-10 M31.5, M31.6)”, z prednizonem (PRE), przy wykorzystaniu analizy użyteczności kosztów (CUA).

Oszacowania w analizie wnioskodawcy wskazują, że zastosowanie u chorych na GCA produktu leczniczego RoActemra zamiast prednizonu wpływa na poprawę jakości życia – pozwala na uzyskanie 0,28 QALY (wynik inkrementalny). Oszacowany ICUR dla porównania TCZ vs PRE wyniósł 237 279 zł/QALY z perspektywy NFZ i 234 817 zł/QALY z perspektywy wspólnej bez uwzględnienia proponowanego RSS. Uwzględniając RSS oszacowany ICUR jest niższy i wynosi odpowiednio [redacted] zł/QALY z perspektywy NFZ i [redacted] zł/QALY z perspektywy wspólnej. Ponadto, wartość ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (tj. 134 514 zł/QALY).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 2 258,61 zł z perspektywy NFZ i 2 291,70 zł z perspektywy wspólnej w wariancie nieuwzględniającym RSS. Uwzględniając proponowany przez wnioskodawcę RSS wartość progowa ceny zbytu netto leku wynosi [redacted] zł z perspektywy NFZ i [redacted] zł z perspektywy wspólnej.

W analizie wrażliwości przetestowano łącznie 22 możliwe scenariusze (w obu wariantach) – większość z nich potwierdziła wnioski z analizy podstawowej, wykazując, iż TCZ jest droższa i skuteczniejsza od komparatora.

W analizie wnioskodawcy nie uwzględniono drugiego ze stosowanych w ramach codziennej praktyki klinicznej komparatora – metotreksatu, który wymieniany jest w polskich i francuskich wytycznych klinicznych (rozdz. 3.4.1) oraz w opinii prof. dr. hab. n. med. Witolda Tłustochowicza („Metotreksat, będący w standardach leczenia choroby a pominięty w programie”; rozdz.3.4.2). Ekspert wskazał także, że w przypadku objęcia refundacją TCZ

przejmie on udziały MTX w rynku. Na brak uwzględnienia MTX w przedłożonych analizach, zwrócono uwagę również w piśmie AOTMiT ws. niespełnienia wymagań minimalnych („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 z glikokortykosteroidami)*” – rozdz. 12). W odpowiedzi wnioskodawca wskazał, że „podtrzymuje swoje stanowisko, iż wskazana technologia medyczna tj. monoterapia GKS stanowi jedyny właściwy komparator w tej grupie chorych.” oraz „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.”. Jednak przekazane AOTMiT dane NFZ również wskazują na stosowanie MTX w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10 M31.5 i M31.6. Biorąc pod uwagę powyższe, analitycy Agencji pozostają przy stanowisku, że nieuwzględnienie MTX w leczeniu pacjentów z GCA stanowi poważne ograniczenie analizy wnioskodawcy. W związku z powyższym analitycy Agencji zdecydowali o wykonaniu w celach pogładowych dodatkowych oszacowań kosztów TCZ oraz MTX (rozdz. 5.3.4), zgodnie z którymi roczny koszt TCZ bez RSS wynosi ok. 53,6 tys. zł, a z RSS [redacted], zarówno z perspektywy płatnika, jak i wspólnej, natomiast roczny koszt MTX z perspektywy płatnika wynosi ok. 28 zł, a z perspektywy wspólnej ok. 70 zł.

Zgodnie z opinią prof. dr. hab. n. med. Witolda Tłustołowicza, który w przekazanej AOTMiT opinii powołuje się na rekomendację NICE dla stosowania tocilizumabu w leczeniu GCA (Tabela 8), TCZ nie powinien być stosowany przez okres dłuższy niż 12 miesięcy (ponowne włączenie do programu), gdyż „obecnie brak danych w piśmiennictwie uzasadniających to postępowanie i potwierdzających jego skuteczność.” oraz “Zaostżenia po jego odstawieniu (TCZ – przyp. AOTMiT) będą raczej częste (aktualnie brak danych) i powinny być traktowane jako niepowodzenie terapii. Uważam że w przypadku nawrotu dolegliwości po tocilizumabie wdrożenie innej formy leczenia np. metotreksatem przyniesie choremu więcej korzyści”. W związku z powyższym, jak wskazano również w rozdz. 8, [redacted] wzbudza duże wątpliwości analityków Agencji, aczkolwiek jest podejściem konserwatywnym.

W modelu wnioskodawcy, na podstawie wytycznych leczenia GCA (Muratore 2017) oraz badania [redacted], założono, że czas trwania terapii GKS wynosi 78 tygodni. Natomiast zgodnie z polskimi zaleceniami postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w olbrzymiokomórkowym zapaleniu tętnic (Tabela 8) „początkowa dawka prednizonu powinna wynosić 1 mg/kg m.c. na dobę (maksymalnie 60 mg/dobę), utrzymana przez miesiąc i następnie stopniowo obniżana tak, żeby w 3. miesiącu wyniosła 10–15 mg/dobę. Czas leczenia zależy od objawów klinicznych i może wynosić kilka lat.”. Także w badaniu [redacted] wskazano, że [redacted]

Zatem w opinii analityków Agencji czas trwania terapii GKS w modelu wnioskodawcy powinien być dłuższy niż 78 tygodni. Należy przy tym pamiętać, że zgodnie z wynikami AE wnioskodawcy im dłuższy jest czas trwania leczenia w ramieniu komparatora, tym niższy jest ICUR.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy jest przedstawienie *wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia w przypadku refundacji tocilizumabu (preparat RoActemra, opakowanie zawierające koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji w dawce 162 mg/ w 0,9 ml) w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA, ang. giant cell arteritis), w ramach programu lekowego.*

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (płatnika i świadczeniobiorcy).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym.

Populacja

Dorośli pacjenci chorujący na olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do ocenianego projektu lekowego „Tocilizumab w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic”, tj.:

[Redacted content]

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym. Wyniki analiz przedstawiono w dwóch wariantach, z i bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego RoActemra ze środków publicznych wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego RoActemra w ramach programu lekowego „Tocilizumab w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic

Analiza wrażliwości

Oprócz analizy podstawowej przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych (min. i maks.). Przedstawiono łącznie 8 wariantów analizy wrażliwości, w której wykorzystano różne wartości poszczególnych oszacowań dotyczących populacji wnioskowanej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację, w której wnioskowana technologia medyczna może być zastosowana, określono na podstawie danych otrzymanych od NFZ, dotyczących liczby pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10 M31.5 (olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic ze współistnieniem polimialgii reumatycznej) i M31.6 (inne olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic) w latach 2012 – I. poł. 2017,

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej (na podstawie AWB wnioskodawcy, rozdz. 1.3)

Etap oszacowań		Liczebność / odsetek	Komentarz / źródło danych
A.	Liczba chorych na olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic w Polsce	2018 r. – 629 2019 r. – 682 2020 r. – 734	Prognoza wnioskodawcy (ekstrapolacja linii trendu liniowego) na podst. danych otrzymanych od NFZ
B.			
C.			
D.			
E.			
F.			
G.			
H.			
I.			

Etap oszacowań		Liczebność / odsetek	Komentarz / źródło danych

Skróty: GCA – o brzymiokomórkowe zapalenie tętnic; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; GKS – gl kortykosteroidy

Komentarz analityka Agencji:

Analitycy nie mają zastrzeżeń do założeń, które posłużyły do oszacowania wielkości populacji spełniającej kryteria kwalifikacji do programu lekowego. Podstawą oszacowań wnioskodawcy są dane NFZ dot. liczby chorych na GCA (ICD-10: M31.5, M31.6) w Polsce w latach 2012-2017 (przekazane pismem z dn. 23.08.2017 znak: DSOZ.0123.48.2017 2017.45920.JWŁ), przy czym dane za 2017 r. obejmują tylko pierwsze półrocze. W związku z tym wnioskodawca dokonał ekstrapolacji linii trendu w oparciu o dane za lata 2012-2016 (prognozy obejmowały lata 2017-2020). W odpowiedzi na pismo AOTMiT z dnia 9.08.2018 znak OT.4331.21.2018.AKP.3, otrzymano dane od NFZ za lata 2015 – I. poł. 2018 (pismo z dn. 06.09.2018, znak: DGL.4450.209.2018 2018.48201.PD), które porównano z danymi wykorzystanymi do oszacowań wnioskodawcy. Prognoza liczby pacjentów z GCA na 2017 rok, wykonana przez wnioskodawcę, była niższa niż w rzeczywistości liczba pacjentów > 18 r.ż. z rozpoznaniem M31.5 i M31.6 sprawozdana w 2017 r. (577 vs. 616). W związku z tym analitycy Agencji zdecydowali o ponownym oszacowaniu w niniejszej AWA wielkości populacji pacjentów z rozpoznaniem M31.5 i M31.6, przy uwzględnieniu danych za 2017 rok. Wyniki oszacowań analityków Agencji przedstawiono w rozdz. 6.3.3.

Należy również podkreślić, że w analizie wnioskodawcy wartości pozostałych parametrów wykorzystanych do oszacowania wielkości populacji spełniającej kryteria kwalifikacji do programu lekowego oparto na [redacted] zatem ich rzeczywiste wielkości obarczone są niepewnością.

Koszty

W analizie uwzględniono koszty:

- Substancji czynnych: tocilizumab, prednizon;
- Podania tocilizumabu oraz prednizonu;
- Diagnostyki i monitorowania leczenia;
- Hospitalizacji/porad ambulatoryjnych związanych z rozpoczęciem leczenia;
- Leczenia zaostrzeń i powikłań z nimi związanych;
- Leczenia zdarzeń niepożądanych spowodowanych stosowaniem GKS.

W AWB wnioskodawcy uwzględniono dane wejściowe dla kosztów analogiczne, jak w przypadku analizy ekonomicznej. Szczegóły opisano w ocenie AE (patrz: rozdz. 5.1.2), natomiast poniżej zamieszczono zestawienie średnich rocznych kosztów w przeliczeniu na jednego pacjenta, będących wynikiem modelowania wnioskodawcy.

Tabela 35. Zestawienie rocznych kosztów w przeliczeniu na jednego pacjenta (AWB wnioskodawcy, s. 34)

Parametr			Wartość w analizie podstawowej [zł]				Źródło
			Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		
			Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	
Koszt leków	TCZ	z RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Na podstawie dawkowania we wnioskowanym programie lekowym oraz RSS proponowanego przez wnioskodawcę	
		bez RSS	0,00	46 171,10		Na podstawie dawkowania we wnioskowanym programie lekowym oraz ceny jednostkowej dostarczonej przez wnioskodawcę	

Parametr		Wartość w analizie podstawowej [zł]				Źródło
	PRE	303,71	506,62	224,83	375,04	Obwieszczenie MZ, komun katy DGL NFZ
Koszt monitorowania leczenia		473,29		1 405,35		[redacted] Zarządzenie Nr 62/2016/DSOZ Zarządzenie Nr 62/2017/DSOZ
Koszt leczenia zaostrzeń		1 090,79		539,61		[redacted]; badanie GiACTA; Zarządzenie Nr 129/2016/DSOZ Zarządzenie Nr 62/2016/DSOZ Zarządzenie Nr 62/2017/DSOZ
Koszt leczenia powikłań związanych z zaostrzeniem GCA: udar mózgu		1,54		0,66		Zarządzenie Nr 73/2017/DSOZ Statystyka JGP
Koszt leczenia powikłań związanych z zaostrzeniem GCA: utrata widzenia		0,12	0,14	0,05	0,06	AWA Humira 2017 OT.4351.6.2017
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem GKS: cukrzyca i złamania		439,17	466,02	391,10	415,35	Zarządzenie Nr 73/2017/DSOZ Statystyka JGP AWA Humira 2017 OT.4351.6.2017 Lugmani 2016

Udziały w rynku

Scenariusz istniejący zakłada, że wszyscy pacjenci chorujący na olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic leczeni są glikokortykosteroidami (prednizonem), w związku z czym ich udział w rynku wynosi 100%. Założenie to wydaje się być prawidłowe w kontekście danych otrzymanych od NFZ (pismo z dn. 06.09.2018, znak: DGL.4450.209.2018 2018.48201.PD), zgodnie z którymi w roku 2016 i 2017 produkty lecznicze zawierające prednizon zrefundowano u kolejno 689 i 899 pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10 M31.5 i M.31.6, przy liczbie pacjentów z ww. rozpoznaniem wynoszącej 533 pacjentów w 2016 r. i 616 pacjentów w 2017 r. (rozdz. 3.3). Liczba pacjentów, u których zrefundowano prednizon jest wyższa od liczby pacjentów z GCA, gdyż dane NFZ przedstawiają liczbę pacjentów, u których zrefundowano produkt leczniczy o konkretnym kodzie EAN, zatem pacjenci nabywający różne produkty lecznicze zawierające tę samą substancję czynną będą zliczani więcej niż raz.

W scenariuszu nowym założenia dotyczące stopniowego przejmowania rynku przez tocilizumab oparto na danych dotyczących refundacji rytuksymabu w ramach programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA)” (program B.75). Uzasadnieniem dla omawianych założeń była zbieżność wnioskowanego wskazania (kod wg ICD-10: M31.5 oraz M31.6) i wskazań w programie lekowym B.75 (kod wg ICD-10 M31.3 oraz M31.8) – wszystkie należą do grupy M31: „inne martwicze choroby naczyń” wg ICD-10.

Udziały w rynku w scenariuszu nowym oszacowano na podstawie zapisów programu lekowego B.57, ChPL MabThera, AWA Mabthera 2015 (nr AOTMiT-OT-4351-24/2015) oraz informacji wnioskodawcy. Szczegóły przedstawiają poniższe tabele.

Tabela 36. Oszacowanie udziału w rynku w I. roku refundacji TCZ

Etap oszacowań		Liczebność / odsetek	Komentarz / źródło danych
A.	Średnia liczba zużytych mg rytuksymabu / terapia / pacjent	2 550	Obliczenia wnioskodawcy na podstawie ChPL Mabthera (AWB wnioskodawcy, s. 17)
B.	Prognozowana roczna liczba pacjentów w 1. roku refundacji produktu leczniczego Mabthera	152	Na podstawie AWA Mabthera 2015
C.	Prognozowana liczba zużytych mg rytuksymabu w programie lekowym B.75 (w 1. roku)	387 600	Obliczenia wnioskodawcy: iloczyn średniej liczby zużytych mg rytuksymabu / terapię / pacjenta i prognozowanej rocznej liczby pacjentów w 1. roku

Etap oszacowań		Liczebność / odsetek	Komentarz / źródło danych
			refundacji produktu leczniczego Mabthera [A. * B.]
D.	Liczba zużytych mg rytuksymabu w programie lekowym B.75		
E.	Relacja zużycie faktyczne/potencjał refundacyjny		Obliczenia wnioskodawcy: iloraz liczby zużytych mg rytuksymabu w programie lekowym B.75 i prognozowanej liczby zużytych mg rytuksymabu w programie lekowym B.75 (w 1. roku) [D. / C.]

Tabela 37. Udziały tocilizumabu w leczeniu olbrzymiokórkowego zapalenia tętnic

Substancja czynna	Udział w rynku w całym analizowanym horyzoncie czasowym					
	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Tocilizumab	0%	0%	0%			100,0% ^a
Prednizon	100%	100%	100%			0%

^a w III. roku wszyscy pacjenci spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego, będą leczeni TCZ

Komentarz analityka Agencji:

Jak wskazano w rozdz.5, głównym ograniczeniem analiz wnioskodawcy jest nieuwzględnienie drugiego ze stosowanych w ramach codziennej praktyki klinicznej komparatora – metotreksatu, na co zwrócono uwagę również w piśmie AOTMiT ws. niespełnienia wymagań minimalnych. W odpowiedzi wnioskodawca wskazał, 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.”

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oszacowań AWB wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji.

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	629	682	734
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym			

Zgodnie z wynikami AWB wnioskodawcy, wydanie pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku RoActemra spowoduje [redacted]. W przypadku wariantu nieuwzględniającego instrumentu dzielenia ryzyka wydatki wzrosną o ok. 1,5 mln zł, 3,4 mln zł i 5,5 mln zł w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Z kolei w wariantcie z RSS wydatki [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Szczegółowe wyniki zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący						
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	■	■	■
Koszty pozostałe	235 830	255 433	275 036	235 830	255 433	275 036
Koszty sumaryczne	235 830	255 433	275 036	235 830	255 433	275 036
Scenariusz nowy						
Koszty wnioskowanego leku	1 458 806	3 344 289	5 500 555	■	■	■
Koszty pozostałe	243 823	273 758	305 175	■	■	■
Koszty sumaryczne	1 702 629	3 618 047	5 805 730	■	■	■
Koszty inkrementalne						
Koszty wnioskowanego leku	1 458 806	3 344 289	5 500 555	■	■	■
Koszty pozostałe	7 993	18 324	30 139	■	■	■
Koszty sumaryczne	1 466 799	3 362 613	5 530 694	■	■	■

Wyniki analizy z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników analizy z perspektywy NFZ (AWB wnioskodawcy s. 36 i s. 39).

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 40. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Analitycy nie mają zastrzeżeń do założeń, które posłużyły do oszacowania wielkości populacji spełniającej kryteria kwalifikacji do programu lekowego. Podstawą oszacowań wnioskodawcy [redacted] należy jednak podkreślić, że wartości pozostałych parametrów wykorzystanych do obliczenia wielkości populacji spełniającej kryteria kwalifikacji do programu lekowego oszacowano w oparciu o [redacted] zatem ich rzeczywiste wielkości obarczone są niepewnością.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca wskazał, że 3-letni horyzont czasowy jest zgodny z Wytocznymi AOTMiT oraz jest wystarczająca do wiarygodnego przedstawienia wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją leku RoActemra w ramach programu lekowego. Należy jednak zwrócić uwagę, iż przyjęcie takiego horyzontu czasowego zakłada odgórnie otrzymanie dwóch kolejnych pozytywnych decyzji refundacyjnych.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktowa) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	W analizie wnioskodawcy nie uwzględniono drugiego ze stosowanych w ramach codziennej praktyki klinicznej komparatora – metotreksatu (co omówiono szerzej w rozdz. 5.4)
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Założenia wnioskodawcy są spójne ze wskazywanym we wniosku poziomem sprzedaży.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Zweryfikowano parametry mające wpływ na oszacowania wielkości populacji docelowej - łącznie 8 scenariuszy, w tym minimalny i maksymalny

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy:

1. *Istnieje możliwość przeszacowania całkowitej liczby chorych, jednakże w analizie nie testowano wariantu ze zmniejszeniem tempa wzrostu populacji, biorąc pod uwagę dane epidemiologiczne, zgodnie, z którymi całkowita chorobowość GCA może być jeszcze wyższa niż wynikałoby to z przeprowadzonych prognoz, a także wysokie wartości współczynników determinacji R^2 świadczące o dobrym dopasowaniu linii trendu do danych rzeczywistych, wyznaczającej liczbę chorych w horyzoncie czasowym analizy.*

Komentarz analityka Agencji:

Zgodnie z szacunkami analityków Agencji, przeprowadzonymi na podstawie danych NFZ (rozdz. 6.1.2, rozdz. 6.3.3) wydaje się, że wielkość populacji pacjentów, spełniających kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego, jest niedoszacowana.

2. *Populacja pacjentów została podzielona na dwie grupy: nowo zdiagnozowanych (tj. rozpoczynających leczenie GCA w danym roku) oraz wcześniej leczonych (z nawrotem choroby bądź trwale opornych na leczenie). Parametr odsetek pacjentów wcześniej leczonych, u których wystąpiło zaostrzenie choroby (w stosunku do wszystkich z tej grupy) oszacowano na podstawie wyników*

3. Ograniczeniem analizy jest skupienie się na krótkookresowych aspektach kosztowych wprowadzenia refundacji produktu RoActemra. Jest to w pełni uzasadnione z perspektywy płatnika publicznego (a także biorąc pod uwagę okres obowiązywania decyzji refundacyjnej), jednakże sytuacja ta powoduje nie uwzględnienie wpływu na budżet NFZ zmniejszenia kosztów związanych z powikłaniami GCA oraz działaniami niepożądanymi związanymi z przewlekłym przyjmowaniem glikokortykosteroidów. Zgodnie z wynikami badania GiACTA, a także rezultatami analizy ekonomicznej terapia tocilizumabem wiąże się, bowiem z redukcją liczby zaostrzeń GCA oraz redukcją całkowitej skumulowanej dawki GKS otrzymanej przez pacjenta, w stosunku do leczenia wyłącznie prednizonem.

Dodatkowe ograniczenia:

W analizie wnioskodawcy nie uwzględniono drugiego ze stosowanych w ramach codziennej praktyki klinicznej komparatora – metotreksatu, wymienianego w polskich i francuskich wytycznych klinicznych (rozdz. 3.4.1) oraz w opinii prof. dr. hab. n. med. Witolda Tlustochowicza, który wskazał że w przypadku objęcia refundacją TCZ przejmie on udziały MTX w rynku. Natomiast wnioskodawca w odpowiedzi na pismo AOTMiT ws. niespełnienia wymagań minimalnych zauważa, że „nie ma możliwości wiarygodnego porównania zarówno efektów jak i kosztów wnioskowanej interwencji z leczeniem MTX + GKS (...)”, a „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.”

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wrażliwości testowano wpływ zmian wartości kluczowych zmiennych w postaci: odsetka nowo zdiagnozowanych pacjentów w stosunku do wszystkich leczonych pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic, odsetka pacjentów z zaostrzeniami choroby w grupie wcześniej leczonych oraz odsetek pacjentów z zaostrzeniem choroby spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego (szczegóły: Tabela 41). Przetestowano łącznie 8 alternatywnych scenariuszy, w tym scenariusz minimalny oraz maksymalny.

Wyniki analizy wrażliwości

Wzrost wydatków z perspektywy NFZ zaobserwowano w scenariuszach, w których przyjęto maksymalne odsetki parametrów wykorzystanych do szacowania wielkości populacji docelowej – wydatki [redacted] w pierwszym roku, [redacted] w drugim roku i [redacted] w trzecim roku refundacji wnioskowanej technologii w porównaniu do scenariusza istniejącego w wariantcie z RSS. W wariantcie nieuwzględniającym mechanizmu dzielenia ryzyka wydatki są wyższe w analogicznych scenariuszach – wynoszą od ok. 1,5 mln zł do ok. 2,0 mln zł w pierwszym roku, od ok. 3,5 mln zł do ok. 4,7 mln zł w drugim roku i od ok. 5,7 mln zł do ok. 7,7 mln zł w trzecim roku refundacji wnioskowanej technologii w porównaniu do scenariusza istniejącego. W obu wariantach wydatki są najwyższe po przyjęciu [redacted]. Wyniki analizy z perspektywy wspólnej są zbliżone.

Tabela 41. Wyniki analizy wrażliwości (w wariantcie prawdopodobnym)

Wariant analizy		Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
		I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Koszty inkrementalne							
Analiza podstawowa		1 466 799	3 362 613	5 530 694	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Odsetek nowo zdiagnozowanych pacjentów w stosunku do wszystkich leczonych pacjentów z GCA	min.	[redacted]	1 366 971	3 133 760	5 154 285	[redacted]	[redacted]
	max.	[redacted]	1 563 388	3 584 042	5 894 891	[redacted]	[redacted]
Odsetek pacjentów z zaostrzeniami GCA w grupie wcześniej leczonych	min.	[redacted]	1 412 631	3 238 434	5 326 448	[redacted]	[redacted]
	max.	[redacted]	1 524 135	3 494 055	5 746 884	[redacted]	[redacted]
Odsetek pacjentów z zaostrzeniem GCA	min.	[redacted]	676 983	1 551 973	2 552 624	[redacted]	[redacted]

Wariant analizy			Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
			I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego	max.		2 030 949	4 655 919	7 657 872			

^b zgodnie z wynikami badania ankietowego (AWB wnioskodawcy, Załącznik **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**).

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych (scenariusz minimalny i maksymalny)

W analizie podstawowej oszacowano, że podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) z perspektywy NFZ spowoduje zwiększenie wydatków płatnika publicznego o ok. 1,5 mln zł, 3,4 mln zł i 5,5 mln zł w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego w wariantcie bez RSS

W scenariuszu minimalnym przyjęto minimalne wartości dla wszystkich odsetków wykorzystanych do szacowania wielkości populacji docelowej (Tabela 41). Wyniki tego scenariusza wskazują na zwiększenie wydatków z perspektywy NFZ o ok. 0,4 mln zł, ok. 0,8 mln zł i ok. 1,4 mln zł w kolejnych latach refundacji wnioskowanej technologii w wariantcie bez RSS oraz w kolejnych latach refundacji wnioskowanej technologii w wariantcie z RSS (wyniki analizy z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników analizy podstawowej w obu wariantach).

W scenariuszu maksymalnym przyjęto maksymalne wartości dla wszystkich odsetków wykorzystanych do szacowania wielkości populacji docelowej (Tabela 41). Wyniki tego scenariusza wskazują na zwiększenie wydatków z perspektywy NFZ o ok. 2,2 mln zł, ok. 5,1 mln zł i ok. 8,4 mln zł w kolejnych latach refundacji wnioskowanej technologii w wariantcie bez RSS oraz w kolejnych latach refundacji wnioskowanej technologii w wariantcie z RSS (wyniki analizy z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników analizy podstawowej w obu wariantach).

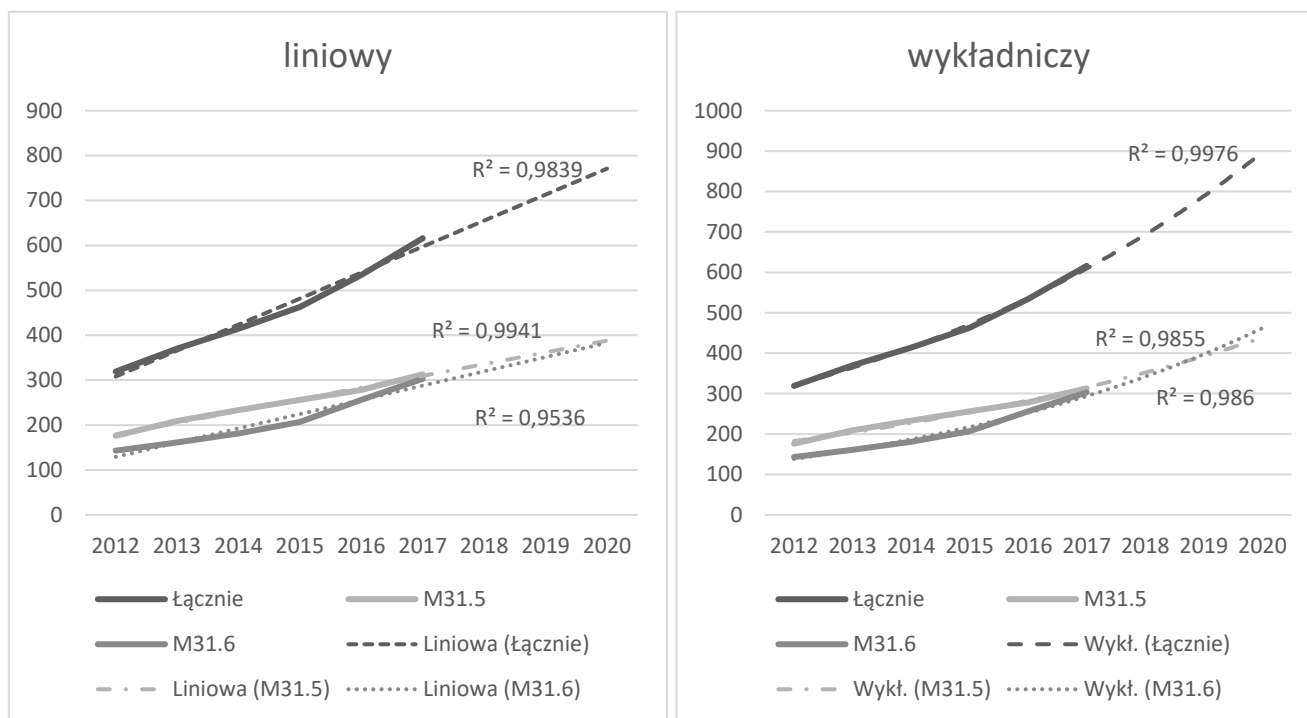
Tabela 42. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych – porównanie kosztów inkrementalnych w scenariuszach podstawowym, minimalnym i maksymalnym (AWB wnioskodawcy, s. 42-45)

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Koszty inkrementalne						
Wariant prawdopodobny (podstawowy)						
Koszty wnioskowanego leku	1 458 806	3 344 289	5 500 555			
Koszty pozostałe	7 993	18 324	30 139			
Koszty sumaryczne	1 466 799	3 362 613	5 530 694			
Wariant minimalny						
Koszty wnioskowanego leku	597 548	1 369 870	2 253 108			
Koszty pozostałe	3 274	7 506	12 345			
Koszty sumaryczne	600 822	1 377 376	2 265 453			
Wariant maksymalny						
Koszty wnioskowanego leku	2 216 306	5 080 846	8 356 775			
Koszty pozostałe	12 144	27 839	45 789			
Koszty sumaryczne	2 228 449	5 108 685	8 402 564			

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Jak wskazano w rozdz. 6.1.2 oszacowania wnioskodawcy dotyczące wielkości populacji docelowej oparto na danych NFZ za lata 2012 – I. poł. 2017 (I. półrocze). W związku z brakiem danych za cały 2017 rok,

ekstrapolację linii trendu (na lata 2017-2020) oparto na danych za lata 2012-2016. W odpowiedzi na pismo AOTMiT, otrzymano dane od NFZ za lata 2015-2018 (pismo z dn. 06.09.2018, znak: DGL.4450.209.2018 2018.48201.PD). Prognozowana liczba pacjentów z GCA w 2017 roku, wykonana przez wnioskodawcę, była niższa niż rzeczywista liczba pacjentów > 18 r.ż. z rozpoznaniem M31.5 i M31.6 sprawozdana w 2017 r. (577 vs. 616). Zdecydowano o ponownym oszacowaniu wielkości populacji pacjentów z rozpoznaniem M31.5 i M31.6, przy uwzględnieniu danych za 2017 rok. Analogicznie jak w AWB wnioskodawcy analizowano trendy: wykładniczy, liniowy, logarytmiczny i potęgowy. Najwyższe wartości współczynników determinacji R^2 (najlepsze dopasowanie), uzyskano dla trendu wykładniczego oraz liniowego. W związku z tym, że dla trendu wykładniczego wartość współczynnika R^2 była najwyższa, oszacowania wielkości populacji w latach 2018-2020 oparto właśnie na nim.



Oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej dokonano zgodnie z pozostałymi założeniami wnioskodawcy, opisanymi w rozdz. 6.1.2 (Tabela 34). W poniższej tabeli przedstawiono porównanie wyników oszacowań AWB wnioskodawcy oraz analityków Agencji dotyczące liczebności populacji.

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja		I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Szacunki Agencji	693	787	900
	AWB wnioskodawcy	629	682	734
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	Szacunki Agencji	0	0	0
	AWB wnioskodawcy	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	Szacunki Agencji	■	■	■
	AWB wnioskodawcy	■	■	■

Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji, wydanie pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku RoActemra spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego zarówno z jak i bez uwzględnienia RSS. W przypadku wariantu nieuwzględniającego instrumentu dzielenia ryzyka wydatki wzrosną o ok. 1,6 mln zł, 3,9 mln zł i 6,7 mln zł w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Z kolei w wariantcie z RSS wydatki [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Oszacowane przez analityków Agencji wydatki płatnika publicznego są o [redacted] niż w analizie podstawowej wnioskodawcy (zarówno w wariantcie z jak i bez RSS). Szczegółowe wyniki zestawiono w tabeli poniżej.

bez RSS oraz [REDAKTOWANE] z RSS w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Analitycy nie mają zastrzeżeń do założeń, które posłużyły do oszacowania wielkości populacji spełniającej kryteria kwalifikacji do programu lekowego. Podstawą oszacowań wnioskodawcy są dane NFZ dot. liczby chorych na GCA (ICD-10: M31.5, M31.6) w Polsce w latach 2012-2017, przy czym dane za 2017 r. obejmują tylko pierwsze półrocze. Agencja otrzymała od NFZ dane za lata 2015-2018, które porównano z danymi wykorzystanymi do oszacowań wnioskodawcy. Prognoza liczby pacjentów z GCA w 2017 roku, wykonana przez wnioskodawcę, była niższa niż rzeczywista liczba pacjentów > 18 r.ż. z rozpoznaniem M31.5 i M31.6 sprawozdana w 2017 r. (577 vs. 616). W związku z tym zdecydowano o ponownym oszacowaniu wielkości populacji pacjentów z rozpoznaniem M31.5 i M31.6, przy uwzględnieniu danych za 2017 rok. Oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej (pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego) dokonano zgodnie z założeniami wnioskodawcy.

Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji, wydanie pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku RoActemra spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego zarówno z jak i bez uwzględnienia RSS. W przypadku wariantu nieuwzględniającego instrumentu dzielenia ryzyka wydatki wzrosną o ok. 1,6 mln zł, 3,9 mln zł i 6,7 mln zł w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Z kolei w wariantcie z RSS wydatki [REDAKTOWANE] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Oszacowane przez analityków Agencji wydatki płatnika publicznego są o [REDAKTOWANE] niż w analizie podstawowej wnioskodawcy (zarówno w wariantcie z jak i bez RSS).

Należy również podkreślić, że wartości pozostałych parametrów wykorzystanych do oszacowania wielkości populacji spełniającej kryteria kwalifikacji do programu lekowego oparto na [REDAKTOWANE] zatem ich rzeczywiste wielkości obarczone są niepewnością.

Jak wskazano w poprzednich częściach niniejszej AWA (rozdz. 5.4) głównym ograniczeniem analizy wnioskodawcy (w tym AWB) jest nieuwzględnienie drugiego ze stosowanych w ramach codziennej praktyki klinicznej komparatora – metotreksatu, który wymieniany jest w polskich i francuskich wytycznych klinicznych (rozdz. 3.4.1.) oraz w opinii prof. dr. hab. n. med. Witolda Tłustochowicza, a jego stosowanie u pacjentów z GCA potwierdzają dane otrzymane od NFZ.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił rozwiązanie polegające na upowszechnieniu wśród pacjentów informacji o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu, co miałyby wiązać się z częstszym zakupem leków po cenie detalicznej niższej od limitu. W konsekwencji nastąpiłby wzrost udziału w rynku leków tańszych, a następnie doszłoby do obniżenia podstaw limitu. Według wnioskodawcy popularyzacja wiedzy o tańszych odpowiednikach byłaby realizowana poprzez „udostępnienie internetowej bazy informującej o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu; rozpowszechnienie broszur, wydanie biuletynu; ogłoszenia społeczne w mediach” (rozdz. 2.1. AR wnioskodawcy). Należy jednak zwrócić uwagę, że koszty realizacji powyższego rozwiązania mogłyby okazać się wyższe od uzyskiwanych oszczędności.

Zdaniem analityków Agencji zaproponowana analiza racjonalizacyjna nie jest rozwiązaniem dotyczącym refundacji leków w myśl ustawy o refundacji. Niespełniony jest warunek zapisany w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte ustawy o refundacji, który mówi, że AR „powinna przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leków, (...) których objęcie refundacją spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet”. Uwaga o niespełnieniu wymagań formalnych została przekazana wnioskodawcy w piśmie nr OT.4331.21.2018.AKP.2 o niespełnieniu minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy. W odpowiedzi na ww. pismo wnioskodawca stwierdził, że analiza w pełni realizuje zapisy ustawowe. Mimo to analitycy Agencji podtrzymują opinię, że zaproponowana przez wnioskodawcę analiza racjonalizacyjna nie została prawidłowo przeprowadzona. Informowanie o istnieniu tańszych zamienników refundowanych leków jest ustawowym obowiązkiem osoby wydającej lek (Art. 44 Ustawy o refundacji), co tym bardziej podważa zasadność zaproponowanego rozwiązania. W związku z powyższym w analizie weryfikacyjnej zdecydowano się od odstąpienia przedstawienia założeń i wyników analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 45. Uwagi do zapisów programu lekowego eksperta klinicznego

Prof. dr hab. n. med. Witold Tlustochowicz Kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Wojskowy Instytut Medyczny CSK MON w Warszawie	
Cześć programu	Uwagi
Kryteria kwalifikacji	<p>Zalecana w rekomendacjach dawka enkortonu wynosi 1 mg/kg, c.c. ale nie więcej jak 60 mg. Po miesiącu powinna być zmniejszana aby po 3 osiągnąć 10-15 mg/dz. [redacted] Ewentualnie dawka może być mniejsza u chorych na osteoporozę ze złamaniami, cukrzycę, jaskrę – te sytuacje powinny być szczegółowo opisane w programie. Powinno się opisać sposób zmniejszania dawki enkortonu po miesiącu – zaostrzenia w czasie tego odstawiania powinny stanowić wskazanie do zastosowania tocilizumabu (Mukhtyar 2009).</p> <p>Za aktywną chorobę uznaje się występowanie objawów klinicznych oraz podwyższonego OB i/lub CRP albo z cechami aktywnego zapalenia w badaniach obrazowych (Stone 2017). Jeśli OB/CRP są prawidłowe szansa że proces jest aktywny jest niewielka (przy silnym podejrzeniu klinicznym i prawidłowym OB/CRP wykonujemy wówczas badania wymienione w pkt b). (Dejaco 2017).</p> <p>[redacted]</p>
Badania przy kwalifikacji do leczenia	-
Monitorowanie leczenia	<p>Nie są dopracowane kryteria oceny skuteczności leczenia (pkt 3.1 – błąd numeracji która powtarza się dwa razy). [redacted]</p> <p>[redacted] W swojej codziennej praktyce w tym momencie (brak remisji po 3-6 miesiącach lub niemożność zmniejszenia dawki poniżej 10 mg/dobę) modyfikuję dotychczasowe postępowanie. Powinno to także dotyczyć leczenia tocilizumabem.</p>
Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia	Bez uwag
Czas leczenia w programie	Bez uwag
Kryteria wyłączenia	<p>Duże wątpliwości budzi pkt 4.1), dotyczący [redacted]. Obecnie brak danych w piśmiennictwie uzasadniających to postępowanie i potwierdzających jego skuteczność. Dlatego NICE, na którym oparty jest program, tego nie rekomenduje ograniczając czas leczenia do roku (NICE 2018).</p> <p>Tocilizumab jest lekiem objawowym a nie przyczynowym. Zaostrzenia po jego odstawieniu będą raczej częste (aktualnie brak danych) i powinny być traktowane jako niepowodzenie terapii. Uważam że w przypadku nawrotu dolegliwości po tocilizumabie wdrożenie innej formy leczenia np. metotreksatem przyniesie choremu więcej korzyści (brak na to danych gdyż w programie tocilizumabu pomijano metotreksat).</p> <p>Jeśli jednak AOTM przyjmie ten punkt to należy opisać jakie są cele dalszego postępowania i jak długo powinno ono trwać.</p>

Tabela 46. Dodatkowe uwagi do zapisów programu lekowego analityków Agencji

Zapisy programu ^a	Uwagi
[redacted]	Zapisy nieprecyzyjne, pozwalające na szeroką interpretację i włączenie do programu pacjentów niespełniających pozostałych kryteriów kwalifikacji
[redacted]	<p>Możliwość [redacted] budzi wątpliwości zarówno pod względem uzasadnienia merytorycznego (uwagi eksperta klinicznego w tabeli wyżej) jak i ze względu na brak [redacted]</p> <p>Zapisy ChPL RoActemra nie odnoszą się do [redacted] a jedynie do czasu trwania terapii: W</p>

Zapisy programu ^a	Uwagi
[REDACTED]	związku z przewlekłym charakterem GCA, leczenie trwające powyżej 52 tygodni powinno być prowadzone w oparciu o aktywność choroby, ocenę lekarza i wybór pacjenta.
[REDACTED]	[REDACTED]

^a podkreślenia analityków Agencji

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania RoActemra/Actemra, (tocilizumab) we wskazaniu olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (GCA) u dorosłych pacjentów przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbacmeetings>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 07.09.2018 przy zastosowaniu słów kluczowych: RoActemra, Actemra, tocilizumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono trzy rekomendacje, wszystkie pozytywne: kanadyjską CADTH 2018, brytyjską NICE 2018 i szkocką SMC 2018 oraz informacje o trwających ocenach. Wszystkie pozytywne rekomendacje jako jeden z warunków wymieniają obniżenie ceny leku, ponadto ograniczają czas leczenia do maksymalnie roku. W rekomendacji NICE 2018 ograniczono populację do pacjentów z nawrotem choroby lub z GCA oporną na leczenie. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 47. Rekomendacje refundacyjne dla RoActemra/Actemra (tocilizumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2018	Leczenie o brzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA) u dorosłych pacjentów	CADTH rekomenduje finansowanie tocilizumaby w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA) u dorosłych pacjentów, zgodnie z poniższymi kryteriami i pod warunkiem spełnienia następujących warunków: Kryteria: - w momencie rozpoczęcia terapii, lub w przypadku nawrotu choroby, pacjenci powinni otrzymywać prednizon - czas trwania terapii powinien być ograniczony do 52 tygodni na cykl leczenia Warunki: - pacjenci powinni znajdować się pod opieką lekarza posiadającego doświadczenie w diagnozie i leczeniu GCA - obniżenie ceny leku
NICE 2018	Leczenie o brzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA) u dorosłych pacjentów	Tocilizumab, używany w skojarzeniu ze zmniejszającą się stopniowo dawką glikokortykosteroidów (oraz używany w monoterapii po zastosowaniu glikokortykosteroidów) jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA) u dorosłych pacjentów, jedynie w przypadku spełnienia następujących warunków: - nawrotu choroby lub choroby opornej na leczenie. - wcześniejszego niestosowania tocilizumabu. - leczenie tocilizumabem jest zakańczane maksymalnie po roku nieprzerwanego stosowania - podmiot odpowiedzialny dostarczy lek po obniżonej cenie w ramach <i>patient access scheme</i> .

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2018	Leczenie o brzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA) u dorosłych pacjentów	<p>SMC rekomenduje finansowanie tocilizumabu w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA) u dorosłych pacjentów pod warunkiem ograniczenia czasu trwania leczenia do 12 miesięcy.</p> <p>W rekomendacji wzięto pod uwagę korzyści związane ze stosowaniem leku w ramach <i>patient access scheme (PAS)</i>, poprawiającego efektywność kosztową <i>tocilizumabu</i>. Pozytywna rekomendacja uwarunkowana jest dalszą dostępnością <i>tocilizumabu</i> w ramach PAS lub zaproponowaniem ceny leku odpowiadającej lub niższej od ceny <i>tocilizumabu</i> dostępnego w ramach PAS.</p> <p>W rekomendacji uwzględniono także opinię klinicystów i organizacji pacjentów (PACE meeting) o wartości dodanej <i>tocilizumabu</i>, jako leku sierocego zgodnie z kryteriami SMC, w kontekście opcji terapeutycznych obecnie dostępnych w ramach NHS Scotland.</p>

Francuski HAS w maju 2018 r. oceniał preparat RoActemra w zakresie rozszerzenia wskazania o leczenie olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA) u dorosłych pacjentów – nie odnaleziono informacji o wyniku oceny. Preparat Actemra (tocilizumab 162 mg w postaci iniekcji) stosowany w leczeniu GCA ma być przedmiotem obrad na spotkaniu australijskiego PBAC zaplanowanym na listopad 2018. Walijskie AWMSG w 2017 r. odstąpiło od oceny preparatu RoActemra (162 mg roztwór do iniekcji podskórnej) w związku z trwającą wówczas oceną brytyjskiego NICE.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 48. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	-	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Belgia	-	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	-	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	-	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	-	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	-	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	-	<u>Bez ograniczeń</u>	<u>Nie</u>
Estonia	-	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	-	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	-	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	-	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	-	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	-	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Irlandia	-	<u>Bez ograniczeń</u>	<u>Nie</u>
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	-	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	-	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	-	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	-	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	-	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Norwegia	-	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Portugalia	-	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	-	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	-	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	-	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	-	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Węgry	-	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wielka Brytania	-	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	-	Nie dotyczy	Nie dotyczy

*Pogrubieniem czcionki zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUROSTAT za 2017 rok (<http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>, dostęp: 17.09.2018). Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy RoActemra jest finansowany w dwóch krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Refundacja w Danii i Irlandii nie jest ograniczona, a także nie mają tam zastosowania instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 13 lipca 2018 r. znak PLR.4600.1752.2017.17.MC (data wpływu do AOTMiT 16.07.2018 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- RoActemra (tocilizumabum), roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 amp.-strzyk. 0,9 ml, EAN: 5902768001075

Wnioskowane wskazanie refundacyjne produktu leczniczego RoActemra jest węższe od wskazania rejestracyjnego. Według ChPL produkt RoActemra jest wskazany w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (ang. GCA) u dorosłych pacjentów. Kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego ograniczają stosowanie tocilizumabu

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu leku RoActemra refundacją będzie on finansowany w ramach istniejącej już grupy limitowej 1106.0 – Tocilizumab oraz dostępny w ramach programu lekowego jako lek wydawany bezpłatnie. Proponowana cena jest identyczna z obecnie obowiązującą na Obwieszczeniu Mz.

Problem zdrowotny

Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (GCA – giant cell arteritis) to martwicze zapalenie dużych i średnich naczyń prowadzące do ich odcinkowych zwężeń i okluzji, a w konsekwencji do zaburzeń ukrwienia narządów.

GCA jest najpowszechniejszą formą zapalenia naczyń, która może powodować krytyczne niedokrwienie i dlatego uważa się je za stan nagły wymagający pilnej interwencji. W przebiegu choroby nawet u 1/5 pacjentów dochodzi do utraty wzroku, czemu może zapobiec wczesne rozpoznanie i podjęcie leczenia.

Częstość występowania GCA wynosi od 1/100 000 w populacjach afroamerykańskich i latynoskich oraz 25/100 000 w populacji skandynawskiej. Częstość występowania GCA w Europie Południowej znajduje się w połowie pomiędzy populacjami skandynawskimi i azjatyckimi (roczna zapadalność około 11/100 000 osób w wieku 50 lat lub starszych). GCA jest chorobą odykającą osoby starsze, bardzo rzadko rozpoczyna się przed osiągnięciem wieku 50 lat. Częstość występowania wzrasta wraz z wiekiem, osiągając najwyższy poziom w grupie wiekowej 70-79 lat.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi złotym standardem w leczeniu GCA są glikokortykosteroidy. Tocilizumab umiejscowiony jest w ścieżce terapeutycznej leczenia olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic jako lek dodany do glikokortykosteroidów w celu obniżenia ich dawki. W tym samym miejscu ścieżki terapeutycznej i na takich samych warunkach wytyczne zalecają stosowanie metotreksatu (Reumatologia 2016, GEFA 2016), wskazując jednak na jego umiarkowaną skuteczność (GEFA 2016). Wg wytycznych EULAR 2008 należy rozważyć zastosowanie leków immunosupresyjnych jako terapii uzupełniającej w zapaleniu naczyń dużych, jednakże metaanaliza badań RCT wykazała niewielką rolę metotreksatu w zmniejszeniu ryzyka nawrotu choroby i obniżeniu dawki skumulowanej glikokortykosteroidów.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku RoActemra (tocilizumab (TCZ) podawany podskórnym w dawce 162 mg/tydzień, początkowo wraz z terapią glikokortykosteroidami (GKS) a następnie w monoterapii u pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic (GCA).

Oceniany w analizie komparator stanowiło placebo podawane z glikokortykosteroidami w dawce zredukowanej w okresie 52 tygodni (PLC+GKS_52). Z uwagi jednak, że pierwszorzędowy punkt końcowy badania dotyczył porównania TCZ z glikokortykosteroidami w dawce zredukowanej w okresie 26 tygodni, przedstawiono wyniki porównania ze skróconym czasem podawania GKS tj. TCZ+GKS_26 vs PLC+GKS_26.

W badaniu GiACTA w przypadku większości ocenianych punktów końcowych dla porównania TCZ+GKS vs PLC+GKS wykazano przewagę tocilizumabu. Zaobserwowano IS: wyższy odsetek pacjentów, którzy uzyskali trwałą remisję choroby, dłuższy czas do wystąpienia pierwszego po remisji zaostrzenia/nawrotu GCA, niższy

odsetek pacjentów wymagających terapii ratunkowej prednizonem oraz niższą skumulowaną dawkę glikokortykosteroidów.

W ocenie jakości życia wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść analizowanej interwencji w zakresie oceny komponenty fizycznej wg kwestionariusza SF-36, gdzie różnica zmian LSM punktów wyniosła 5,59 (99% CI: 0,86; 10,32). Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic w wynikach obu grup dla komponenty psychicznej oraz w globalnej ocenie choroby przez pacjenta na skali VAS.

Do głównych ograniczeń analizy można zaliczyć małą liczbą dowodów naukowych potwierdzających skuteczność tocilizumabu w populacji docelowej, biorąc pod uwagę wnioskowaną dawkę i drogę podania. Ponadto analiza skuteczności praktycznej obejmuje dowody naukowe dla tocilizumabu podawanego dożylnie oraz w innej niż wnioskowana dawce, tj. 8 mg/kg/4 tyg.

W ramach AKL przeprowadzono porównanie z dodatkowym komparatorem w postaci metotreksatu z glikokortykostroidami (MTX+GKS). Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną TCZ i MTX u chorych z GCA. Zidentyfikowano natomiast trzy badania randomizowane dotyczące porównania MTX z PLC (*Hoffman 2002, Jover 2001, Spiera 2001*), aczkolwiek z uwagi na istotną heterogeniczność odnalezionych badań odstąpiono od przeprowadzenia porównania pośredniego TCZ i MTX poprzez wspólny komparator - PLC. Nie jest możliwe więc wnioskowanie, czy TCZ jest bardziej skuteczną terapią niż, jak wskazują dane NFZ i ekspert kliniczny, aktualnie stosowany u części pacjentów MTX.

Analiza bezpieczeństwa

W zakresie oceny bezpieczeństwa w analizowanych grupach TCZ+GKS i PLC+GKS₅₂ zaobserwowano zbliżoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych. W większości z porównywanych AEs nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, przy czym do najczęstszych zalicza się występowanie infekcji (75% w grupie TCZ+GKS oraz 65% w grupie PLC+GKS₅₂).

Podobnie w porównaniu MTX+GKS vs PLC+GKS nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania poszczególnych AEs, a także w zakresie częstości występowania zgonów, utraty z badania ogółem oraz utraty z badania z powodu AEs.

Zgodnie z ChPL RoActemra do najcięższych działań niepożądanych należały ciężkie zakażenia, powikłania zapalenia uchyłków jelita oraz reakcje nadwrażliwości.

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych należy: reakcja w miejscu wstrzyknięcia, zakażenie górnych dróg oddechowych i hipercholesterolemia

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną porównując tocilizumab (TCZ), stosowany w ramach programu lekowego „Tocilizumab w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (ICS-10 M31.5, M31.6)”, z prednizonem (PRE), przy wykorzystaniu analizy użyteczności kosztów (CUA).

Oszacowania w analizie wnioskodawcy wskazują, że zastosowanie u chorych na GCA produktu leczniczego RoActemra zamiast prednizonu wpływa na poprawę jakości życia – pozwala na uzyskanie 0,28 QALY (wynik inkrementalny). Oszacowany ICUR dla porównania TCZ vs PRE wyniósł 237 279 zł/QALY z perspektywy NFZ i 234 817 zł/QALY z perspektywy wspólnej bez uwzględnienia proponowanego RSS. Uwzględniając RSS oszacowany ICUR jest niższy i wynosi odpowiednio [redacted] zł/QALY z perspektywy NFZ i [redacted] zł/QALY z perspektywy wspólnej. Ponadto, wartość ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (tj. 134 514 zł/QALY).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 2 258,61 zł z perspektywy NFZ i 2 291,70 zł z perspektywy wspólnej w wariancie nieuwzględniającym RSS. Uwzględniając proponowany przez wnioskodawcę RSS wartość progowa ceny zbytu netto leku wynosi [redacted] zł z perspektywy NFZ i [redacted] zł z perspektywy wspólnej.

W analizie wrażliwości przetestowano łącznie 22 możliwe scenariusze (w obu wariantach) – większość z nich potwierdziła wnioski z analizy podstawowej, wykazując, iż TCZ jest droższa i skuteczniejsza od komparatora.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy była ocena wpływu na budżet płatnika publicznego podjęcia pozytywnej decyzji odnośnie refundacji produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach programu lekowego „Tocilizumab w leczeniu olbrzymiokorkowego zapalenia tętnic (ICD-10 M31.5, M31.6)”.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej (płatnika i pacjenta) w 3-letnim horyzoncie czasowym. Rozważano następujące scenariusze:

- Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego RoActemra ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu
- Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego RoActemra ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu

Cenę preparatu RoActemra przyjęto na poziomie deklarowanym przez wnioskodawcę – wnioskowana cena zbytu netto wynosi 3 640 zł za opakowanie zawierające 4 ampułko-strzykawkę. Zaproponowany instrument dzielenia ryzyka zakłada, [REDAKTOWANE]

AWB przedłożona przez wnioskodawcę wykazała, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku RoActemra dojdzie do [REDAKTOWANE]. W przypadku wariantu nieuwzględniającego instrumentu dzielenia ryzyka wydatki wzrosną o ok. 1,7 mln zł, 3,6 mln zł oraz 5,8 mln zł w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Z kolei w wariantcie z RSS wydatki [REDAKTOWANE] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Analicyści Agencji nie zgłaszają zastrzeżeń do wyników AWB wnioskodawcy, wskazujących na wzrost wydatków płatnika publicznego w kolejnych latach horyzontu czasowego.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zdaniem eksperta klinicznego: [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]. Wątpliwości budzi ponadto możliwość [REDAKTOWANE] - zarówno pod względem uzasadnienia merytorycznego (uwagi eksperta klinicznego w tabeli wyżej) jak i ze względu na brak [REDAKTOWANE]

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono trzy rekomendacje, wszystkie pozytywne: kanadyjską CADTH 2018, brytyjską NICE 2018 i szkocką SMC 2018 oraz informacje o trwających ocenach. Wszystkie pozytywne rekomendacje jako jeden z warunków wymieniają obniżenie ceny leku, ponadto ograniczają czas leczenia do maksymalnie roku. W rekomendacji NICE 2018 ograniczono populację do pacjentów z nawrotem choroby lub z GCA oporną na leczenie. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 49. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Komparator wskazany przez wnioskodawcę jako refundowana technologia opcjonalna, tj. prednizon, zgodnie z wytycznymi klinicznymi oraz zapisami wnioskowanego programu lekowego nie może być jedynym uwzględnionym komparatorem.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi klinicznymi tocilizumab jest umiejscowiony w ścieżce terapeutycznej leczenia o brzoziomokomórkowego 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 z glikokortykosteroidami). W związku z tym w przedłożonych analizach (APD, AKL, AE, BIA) należy uwzględnić porównanie z metotreksatem, refundowanym we wskazaniu pozarejestacyjnym: choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w ChPL, w którym to wskazaniu zawiera się wskazanie wnioskowane</p>	?	<p>Wnioskodawca w uzupełnieniu wymagań minimalnych podtrzymał stanowisko, iż monoterapia GKS stanowi jedyny właściwy komparator w tej grupie chorych, przytaczając liczne argumenty na poparcie tej tezy. Natomiast w ramach uzupełnienia AKL przekazano analizę dotyczącą skuteczności i bezpieczeństwa metotreksatu. Ze względu na brak „możliwości wiarygodnego porównania zarówno efektów jak i kosztów wnioskowanej interwencji z leczeniem MTX + GKS”, nie wykonano stosowanych uzupełnień dla AE i BIA.</p> <p>Analitycy Agencji podtrzymują stanowisko, iż jako komparator dodatkowy należy uwzględnić metotreksat. Podejście to uzasadniają wytyczne klinicznej (rozdz. 3.4 niniejszej AWA), opinia eksperta klinicznego (3.4.2 niniejszej AWA) oraz dane uzyskane od NFZ (pismo znak DGL.4450.209.2018 2018.48201.PD IK: 221280 z dnia 06.09.2018 r.).</p> <p>Zgodnie z Wytycznymi HTA AOTMiT 2016 „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię”. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, oceniana technologia prawdopodobnie zastąpi metotreksat „będący w standardach leczenia choroby”. Wskazuje na to również analiza zapisów wytycznych klinicznych, w których tocilizumab jest umiejscowiony w ścieżce terapeutycznej leczenia olbrzoziomokomórkowego zapalenia tętnic jako lek początkowo dodany do glikokortykosteroidów w celu obniżenia ich dawki (wytyczne GEFA 2016). W tym samym miejscu ścieżki terapeutycznej i na takich samych warunkach wytyczne zalecają stosowanie metotreksatu (w terapii skojarzonej z glikokortykosteroidami). Z otrzymanych przez Agencję danych NFZ wynika, że w latach 2015-2018 metotreksat był refundowany u części pacjentów z rozpoznaniem M31.5, M31.6, co potwierdza że jest stosowany w aktualnej praktyce klinicznej.</p> <p>Analitycy Agencji nie negują przytaczanego przez wnioskodawcę argumentu, że „złotym standardem terapii GCA są glikokortykosteroidy (GKS) w monoterapii”, natomiast stoją na stanowisku, że jako komparator dodatkowy należy uwzględnić metotreksat. Zgodnie z Wytycznymi HTA AOTMiT 2016 „Jeżeli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami”, a w przypadku ocenianej interwencji przesłanki takie istnieją,</p>
<p>Brak uwzględnienia polskich zaleceń postępowania diagnostyczno-terapeutycznego (Tłustochowicz W, Tłustochowicz M. Układowe zapalenie naczyń. Reumatologia 2016, supl.1:56-64).</p>	TAK	-
<p>AKL nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych 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 Rozdz. 4.1 APD są niewystarczające.</p>	TAK	-

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: nd.

Analiza problemu decyzyjnego: nd.

Analiza kliniczna: nd.

Analiza ekonomiczna: nieuwzględnienie drugiego ze stosowanych w ramach codziennej praktyki klinicznej komparatora – metotreksatu

Analiza wpływu na budżet: nieuwzględnienie drugiego ze stosowanych w ramach codziennej praktyki klinicznej komparatora – metotreksatu

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Adler 2016	Adler S, Reichenbach S, Kuchen S et al. Termination of tocilizumab-treatment in giant cell arteritis: follow-up of patients after the RCT (ClinicalTrials.gov registration number: NCT01450137). <i>Arthritis Rheum.</i> 68(Suppl. 10), Abstract 867 (2016).
Berti 2018	Berti A. et al. Treatments for giant cell arteritis: Meta-analysis and assessment of estimates reliability using the fragility index. In: <i>Seminars in arthritis and rheumatism.</i> WB Saunders, 2018.
Leuchten 2018	Leuchten N., Aringer M.; Tocilizumab in the treatment of giant cell arteritis. <i>Immunotherapy</i> , 2018, 10.6: 465-472.
Mariano 2018	Mariano V., Frishman W.; Tocilizumab in Giant Cell Arteritis. <i>Cardiology in review</i> , 2018.
Mollan 2018	Mollan S., Horsburgh J., Dasgupta B.; Profile of tocilizumab and its potential in the treatment of giant cell arteritis. <i>Eye and Brain</i> , 2018, 10: 1.
Stone 2017	Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, Klearman M, Aringer M, Blockmans D et al.: Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. <i>N Engl J Med</i> 2017, 377: 317-328.
Tuckwell 2017	Tuckwell K, Collinson N, Dimonaco S, Klearman M, Blockmans D, Brouwer E et al.: Newly diagnosed vs. relapsing giant cell arteritis: Baseline data from the GACTA trial. <i>Semin Arthritis Rheum</i> 2017, 46: 657-664.
Unizony 2013	Unizony SH, Dasgupta B, Fischeleva E, Rowell L, Schett G, Spiera R et al.: Design of the tocilizumab in giant cell arteritis trial. <i>Int J Rheumatol</i> 2013, 2013: 912562.
Villiger 2016	Villiger PM, Adler S, Kuchen S, Wermelinger F, Dan D, Fiege V et al.: Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Lancet</i> 2016, 387: 1921-1927.
Traczewski 2010	Traczewski P., Rozpoznawanie o brzymiokomórkowego zapalenia tętnic i postępowanie w tej chorobie – podręczny przewodnik. <i>Medycyna po dyplomie: VOL 20/NR 12/GRUDZIEŃ 2011</i>
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AWMSG 2017	AWMSG. tocilizumab (RoActemra®). Reference No. 1851. Appraisal information http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1851
BSR/BHPR 2010	Dasgupta B. et al. BSR and BHPR guidelines for the management of giant cell arteritis. <i>Rheumatology</i> , 2010, 49.8: 1594-1597. Dasgupta B. Concise guidance: diagnosis and management of giant cell arteritis. <i>Clinical Medicine</i> , 2010, 10.4: 381-386. Milchert M. Postępowanie w o brzymiokomórkowym zapaleniu tętnic i polimialgii reumatycznej, https://www.przegladreumatologiczny.pl/postpowaniew_w_olbrzymiokomrkowym_zapaleniu_ttnic_i_polimialgii_reumatycznej
CADTH 2018	CADTH Common Drug Review, Canadian Drug Expert Comitee Recommendation, March 29, 2018 https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0534_Actemra_GCA_complete_Mar-27-18.pdf
EULAR 2008	Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. <i>Ann Rheum Dis</i> 2009;68:318–23
GEFA 2016	Bienvenu, B., et al. Management of giant cell arteritis: recommendations of the French Study Group for Large Vessel Vasculitis (GEFA). <i>La Revue de medecine interne</i> , 2016, 37.3: 154-165.
HAS 2018	Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence - Réunion du 30 mai 2018 https://webzine.has-sante.fr/portail/jcms/c_2850532/fr/commission-de-la-transparence-reunion-du-30-mai-2018
NICE 2018	https://www.termedia.pl/Ukladowe-zapalenia-naczyn,48,27601,1,0.htm
PBAC 2018	PBAC Meeting Agenda - Agenda for the November 2018 PBAC Meeting http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/agenda/november-2018-pbac-meeting
Reumatologia 2016 (Tlustochowicz 2016)	Tlustochowicz W, Tlustochowicz M. Układowe zapalenia naczyń. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. <i>Reumatologia</i> 2016; supl. 1: 56–64 https://www.termedia.pl/Ukladowe-zapalenia-naczyn,48,27601,1,0.htm
SMC 2018	https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tocilizumab-roactemra-fullsubmission-smc2014/
Pozostałe publikacje	
ChPL RoActemra	Charakterystyka produktu leczniczego RoActemra
Drozdowska 2009	Drozdowska B, Złamania osteoporotyczne, <i>Endokrynologia Polska/Polish Journal of Endocrinology</i> , Tom/Volume 60; Numer/Number 6/2009, 498-502
Luqmani 2016	Luqmani R, Lee E, Singh S, Gillett M, Schmidt WA, Bradburn M, et al. The Role of Ultrasound Compared to Biopsy of Temporal Arteries in the Diagnosis and Treatment of Giant Cell Arteritis (TABUL): a diagnostic accuracy and cost-effectiveness study. <i>Health Technol Assess</i> 2016;20(90).

Muratore 2017	Muratore F, Pipitone N, Salvarani C. Standard and biological treatment in large vessel vasculitis: guidelines and current approaches, Expert Review of Clinical Immunology 2017, 13:4, 345-360.
AWA Humira 2017	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego "Leczenie zapalenia błony naczyniowej oka (ZBN) – część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa (ICD-10 H20.0, H30.0), Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4351.6.2017
AWA Mabthera 2015	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wydział Oceny Technologii Medycznych, Wniosek o objęcie refundacją leku MabThera (rytuksymab) w ramach programu lekowego: leczenie aktywnej postaci ziarniniakowości z zapaleniem naczyń (GPA) lub m kroskopowego zapalenia naczyń (MPA) (ICD-10: M31.3, M31.8). Analiza weryfikacyjna. AOTMiT-OT-4351-24/2015.

15. Załączniki

- Zał. 1.** Analiza problemu decyzyjnego dla leku RoActemra stosowanego olbrzymiokomórkowym zapaleniu tętnic (GCA), [REDACTED], Kraków 2017.
- Zał. 2.** Analiza efektywności klinicznej dla leku RoActemra stosowanego olbrzymiokomórkowym zapaleniu tętnic (GCA), [REDACTED], Kraków 2017.
- Zał. 3.** Analiza ekonomiczna dla leku RoActemra stosowanego olbrzymiokomórkowym zapaleniu tętnic (GCA), [REDACTED], Kraków 2017.
- Zał. 4.** Analiza wpływu na system ochrony dla leku RoActemra stosowanego olbrzymiokomórkowym zapaleniu tętnic (GCA), [REDACTED], Kraków 2017.
- Zał. 5.** Analiza racjonalizacyjna dla leku RoActemra stosowanego olbrzymiokomórkowym zapaleniu tętnic (GCA), [REDACTED], Kraków 2017.
- Zał. 6.** Uzupełnienie do raportu HTA dla RoActemra, 23.08.2018.
- Zał. 7.** RoActemra (tocilizumab) w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA) – analiza problemu decyzyjnego – uzupełnienie, [REDACTED], Kraków 2018
- Zał. 8.** RoActemra (tocilizumab) w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA) – analiza efektywności klinicznej – uzupełnienie, [REDACTED], Kraków 2018