



## **Rekomendacja nr 91/2018**

**z dnia 3 października 2018 r.**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu RoActemra (tocilizumabum), roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 amp.-strzyk. 0,9 ml, w ramach programu lekowego „Tocilizumab w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (ICD-10 M31.5, M31.6)”**

**Prezes Agencji** rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego RoActemra (tocilizumabum), roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 amp.-strzyk. 0,9 ml, w ramach programu lekowego „Tocilizumab w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (ICD-10 M31.5, M31.6)”.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej.

Wyniki analizy klinicznej wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii medycznej (tocilizumab+prednizon) względem komparatora (placebo+prednizon) w zakresie m.in. trwalej remisji choroby, wystąpienia nawrotu/zaostżenia choroby oraz wdrożenia terapii ratunkowej. Natomiast w zakresie bezpieczeństwa zdarzenia niepożądane ogółem występowały z podobną częstością w obu grupach badanych.

Przeprowadzona analiza kliniczna charakteryzowała się ograniczeniami, z których najistotniejszym jest przyjęty w badaniu 26-tygodniowy okres leczenia, który może nie odpowiadać rzeczywistemu czasowi stosowania terapii w praktyce klinicznej. W związku z czym ośmiokrotnie wyższa skuteczność tocilizumabu względem komparatora w zakresie uzyskania remisji choroby może być zawyżona.

Należy zaznaczyć, że we wnioskowanym wskazaniu terapię alternatywną dla tocilizumabu stanowić może także metotreksat. Niemniej jednak odnalezione badania uniemożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego tych substancji (możliwe było jedynie zestawienie wyników), co stanowi ograniczenie wnioskowania w tym zakresie.

Analiza ekonomiczna wskazuje, że terapia tocilizumabem jest droższa i skuteczniejsza w porównaniu do prednizonu. Niemniej jednak w wariantcie uzgadniającym instrument dzielenia ryzyka oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu użyteczności nie przekraczał progu opłacalności.



W ramach analizy nie przeprowadzono oszacowania ekonomicznego dla porównania z metotreksatem co uniemożliwia wnioskowanie w zakresie efektywności kosztowej dla tego porównania. W ramach obliczeń własnych zestawiono koszty rocznej terapii jednego pacjentatocilizumabem i metotreksatem. Wyniki wskazują na wielokrotnie wyższe koszty terapii tocilizumabem.

Analiza wpływu na budżet wskazuje, na możliwy wzrost wydatków płatnika publicznego po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej w kolejnych latach finansowania o ok. [redacted]. Należy mieć jednak na uwadze niepewności związane z oszacowaniem liczebności populacji docelowej, która w rzeczywistości może być większą niż przyjęta w oszacowaniach wnioskodawcy.

Mając powyższe na uwadze, Prezes Agencji uznaje za zasadne wprowadzenie dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka w postaci cappingu, który powoli zabezpieczy wydatki płatnika publicznego.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: RoActemra (tocilizumabum), roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 amp.-strzyk. 0,9 ml, EAN: 5902768001075, cena zbyt netto: [redacted]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w ramach programu lekowego „Tocilizumab w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (ICD-10 M31.5, M31.6)” z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie. Wniosek zawiera instrument dzielenia ryzyka.

### **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.

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 odtykającą 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.

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.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Odnalezione wytyczne wskazują, że złotym standardem w leczeniu GCA są glikokortykosteroidy.

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) obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są 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).

Wnioskodawca jako technologię alternatywną dla preparatu RoActemra wskazał prednizon oraz metotreksat, co należy uznać za wybór zasadny.

### Opis wnioskowanego świadczenia

Tocilizumab (TOC), substancja czynna produktu leczniczego RoActemra, hamuje przekazywanie sygnału szlakiem pośredniczącym przez sIL-6R i mL-6R. IL-6 bierze udział w różnorodnych procesach fizjologicznych takich jak aktywacja limfocytów T, indukcja wydzielania immunoglobulin, indukcja wytwarzania białek ostrej fazy w wątrobie i stymulacja hematopoezy. IL-6 odgrywa również rolę w patogenezie chorób, w tym chorób zapalnych, osteoporozy i chorób nowotworowych.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) RoActemra, wnioskowany lek w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany:

- w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym, postępującym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o ciężkim nasileniu, nieleczonych dotychczas za pomocą MTX.
- w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia jednym lub kilkoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARD) lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (ang. anti-TNF).
- w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (ang. GCA) u dorosłych pacjentów.
- 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.

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

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

### Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Analizę kliniczną oparto na porównaniu schematu tocilizumab+prednizon (TOC+PRED) względem placebo+prednizon (PLC+PRED). Do analizy włączono jedno randomizowane badanie kliniczne GiACTA. W badaniu 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  $\geq 50$  lat) z aktywną postacią olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic w okresie obserwacji równym 52 tygodni. Liczba pacjentów w badaniu wynosiła 251 osób.

Ocena wg zaleceń Cochrane wskazuje, że ryzyko popełnienia błędu w ww. badaniu jest niskie we wszystkich ocenianych domenach.

Dodatkowo do analizy włączono 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 TOC i MTX poprzez wspólny komparator - PLC. W związku z powyższym w niniejszym dokumencie odstąpiono od przedstawiania wyników ww. badań.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. hazard ratio, iloraz hazardów;
- OR – ang. odds ratio, iloraz szans;
- NNT – ang. number needed to treat, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego.

Jakość życia oceniano na podstawie kwestionariuszy:

- Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36). Zakres liczby punktów dla SF-36 wynosił od 0 do 100, z wyższą liczbą punktów przy lepszym funkcjonowaniu.
- Skala wzrokowo-analogową (PGA VAS) wykorzystywana w globalnej ocenie aktywności choroby przez pacjenta Zakres skali VAS był od 0 do 100 mm, z wyższymi punktami wskazującymi na większą aktywność choroby.

### *Skuteczność kliniczna*

Wyniki badania GiACTA wykazały na istotną statystycznie różnicę na korzyść wnioskowanej technologii medycznej względem komparatora w zakresie:

- Wyższego odsetka pacjentów, którzy uzyskali trwałą remisję choroby:
  - dla porównania TCZ+GKS vs PLC+GKS\_26 (pierwszorzędowy punkt końcowy) szansa uzyskania remisji była prawie 8 krotnie wyższa, OR= 7,82(95% CI 3,21; 19,06), NNT=3 (95% CI 2; 4)
  - dla porównania TCZ+GKS vs PLC+GKS\_52 (drugorzędowy punkt końcowy) szansa uzyskania remisji była prawie 6 krotnie wyższa, OR=5,94 (95% CI 2,61; 13,50), NNT=3 (95% CI 2; 5)
- niższego o 61% ryzyka wystąpienia pierwszego po remisji zaostrzenia/nawrotu GCA HR=0,39 (95% CI 0,18; 0,82) (dla okresu 52 tyg.)
- niższej o 75% szansy stosowania terapii ratunkowej prednizonem, OR=0,25 (95% CI 0,12; 0,51)(dla okresu 52 tyg.)

- niższą skumulowaną dawkę glikokortykosteroidów, Mediana: 1 862 (630; 6 602) vs. 3 818 (822; 10 698) (dla okresu 52 tyg.)

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 (średnia uzyskana metodą najmniejszych kwadratów) 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.

### *Bezpieczeństwo*

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%).

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.

W przypadku AEs oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania TCZ+GKS vs PLC+GKS\_52.

Według ChPL RoActemra do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały: zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowej i gardła, ból głowy, nadciśnienie tętnicze, zwiększenie aktywności ALAT, reakcja w miejscu wstrzyknięcia i hipercholesterolemia. Do najcięższych działań niepożądanych należały ciężkie zakażenia, powikłania zapalenia uchyłków jelita oraz reakcje nadwrażliwości.

Odnaleziono także komunikaty bezpieczeństwa:

- Agencji ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA): Podano informację o trwającej ocenie tocilizumabu i potencjalnym związku substancji z hepatotoksycznością i zapaleniem trzustki (FAERS 2017).
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (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).

Do najczęściej pojawiających się działań niepożądanych wskazanych w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków należą:

- Infekcje i zakażenia
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania,
- Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej.

### *Ograniczenia analizy*

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ fakt iż pierwszorzędowy punkt końcowy uwzględniał porównanie TCZ+GKS vs PLC+GKS\_26. 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 (*Tłustołowicz 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.

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

- 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.
- Przeprowadzona 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 obecnie (rejestracja wskazania GCA w 2017 r.) dowodów na skuteczność praktyczną ocenianej technologii przy wnioskowanej dawce i drodze podania (podskórnie).
- W badaniu GiACTA początkowa dawka (w pierwszym tyg.) prednizonu wynosiła 60 mg  
[redacted]  
[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 jest również możliwości wykonania porównania pośredniego tocilizumabu i metotreksatu (z uwagi na istotną heterogeniczność odnalezionych badań). Uniemożliwia to wiarygodne wnioskowanie, czy TCZ cechuje się wyższą skutecznością niż MTX, który, jak wskazują dane NFZ i ekspert kliniczny, jest technologią aktualnie stosowaną u części pacjentów z GCA w Polsce.

## Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

## Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Oszacowany próg opłacalności wynosi 134 514 PLN (3 x 44 838 PLN).

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

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z użyciem analizy użyteczności kosztów, przyjmując 30 letni horyzont czasowy z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz wspólnej (NFZ i pacjenta).

Uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- 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.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w porównaniu z prednizonem jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu-użyteczności (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] z perspektywy NFZ i [redacted] z perspektywy wspólnej. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, który wynosi obecnie 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 wariantcie 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 [redacted]

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, [redacted]



[Redacted text block]

Przedstawione w analizie ekonomicznej 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.

#### *Ograniczenia analizy*

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy ekonomicznej ma wpływ fakt iż:

- 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 oraz w opinii eksperta klinicznego. Również dane NFZ przekazane AOTMiT wskazują na stosowanie MTX w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10 M31.5 i M31.6.

Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy ekonomicznej ma ją wpływ aspekty takie jak:

- 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 „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 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;

- W badaniu GiACTA pacjenci otrzymywali tocilizumab przez 12 miesięcy. Po zakończeniu 52-tygodniowego okresu zaślepienia w przypadku utrzymania 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.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, który powołuje się na rekomendację NICE dla stosowania tocilizumabu w leczeniu GCA, TCZ nie powinien być stosowany przez okres dłuższy niż 12 miesięcy (ponowne włączenie do programu), ze względu m.in. na brak potwierdzonej skuteczności po tym okresie. W związku z powyższym, założenie o trzykrotnym leczeniu TCZ w ramach PL wzbudza duże wątpliwości i, aczkolwiek jest podejściem konserwatywnym.

### *Obliczenia własne Agencji*

Istotnym ograniczeniem analiz wnioskodawcy jest nieuwzględnienie drugiego ze stosowanych w ramach codziennej praktyki klinicznej komparatora – metotreksatu. W związku z tym przeprowadzono zestawienie kosztów TCZ oraz MTX.

W celu oszacowania średnich rocznych kosztów MTX wykorzystano:

- obecnie obowiązujące Obwieszczenie MZ
- dane NFZ dotyczące wielkości refundacji MTX u pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10 M31.5 i M31.6.
- dawkowanie oraz masę ciała pacjentów na podstawie badania Hoffman 2002.

Założono także, że oba leki stosowane są przez 12 miesięcy (52 tygodnie), a koszty stosowania GKS są kosztami nieróżnicującymi.

Roczny koszt stosowania TOC przez jednego pacjenta wynosi 53 660,88 zł bez RSS i [redacted] z RSS. Natomiast roczny koszt stosowania MTX przez jednego pacjenta wynosi 28,43 zł z perspektywy NFZ i 70,22 zł z perspektywy wspólnej.

### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm)**

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

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

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet płatnika publicznego rozpoczęcia refundacji leku RoActemra w ramach proponowanego programu lekowego przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym z uwzględnieniem perspektywy płatnika oraz wspólnej (płatnika i pacjenta), przy czym wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do perspektywy NFZ. W oszacowaniach uwzględniono te same kategorie kosztowe co w analizie ekonomicznej.

Liczebność populacji rozpoczynającą terapię wnioskowaną technologią określono na [ ] osoby w pierwszym roku, [ ] osoby w drugim roku i [ ] osób w trzecim roku refundacji.

Objęcie refundacją produktu RoActemra z perspektywy NFZ będzie wiązało się ze zwiększeniem wydatków:

- przy braku uwzględnienia RSS o 1,5 mln PLN w roku I, 3,4 mln PLN w roku II i 5,5 mln PLN w roku III.
- przy uwzględnieniu RSS o [ ] w roku I, [ ] w roku II i [ ] w roku III.

Wyniki analizy wrażliwości wskazały na wzrost wydatków z perspektywy NFZ w scenariuszach, w których przyjęto maksymalne odsetki parametrów wykorzystanych do szacowania wielkości populacji docelowej – wydatki wynoszą [ ] 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 maksymalnego odsetka pacjentów z zastrzeżeniem GCA spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego wynoszącego 30%.

W scenariuszu minimalnym przyjęto minimalne wartości dla wszystkich odsetków wykorzystanych do szacowania wielkości populacji docelowej. Wyniki tego scenariusza wskazują na [ ] w kolejnych latach refundacji wnioskowanej technologii w wariantcie z RSS oraz zwiększenie wydatków o ok. 0,6 mln zł, ok. 1,4 mln zł i ok. 2,3 mln zł w kolejnych latach refundacji wnioskowanej technologii w wariantcie bez 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. 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



stanowią wskazanie do zastosowania tocilizumabu (Mukhtyar 2009). 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).

- Nie są dopracowane kryteria oceny skuteczności leczenia [redacted].  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[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.
- 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).”

Ponadto należy zwrócić uwagę, że:

- Zapis wskazana w kryteriach kwalifikacji (w przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jego życie) jest nieprecyzyjne, pozwalające na szeroką interpretację i włączenie do programu pacjentów niespełniających pozostałych kryteriów kwalifikacji
- Możliwość ponownego włączenia do programu budzi wątpliwości zarówno pod względem uzasadnienia merytorycznego (uwagi eksperta) jak i ze względu na brak ograniczeń co do tego, ile raz dany pacjent może być ponownie włączany do programu i co do minimalnego/maksymalnego czasu między poszczególnymi terapiami tocilizumabem. Zapisy ChPL RoActemra nie odnoszą się do ponownego rozpoczęcia terapii po jej zakończeniu, a jedynie do czasu trwania terapii: „W związku z przewlekłym charakterem GCA, leczenie trwające powyżej 52 tygodni powinno być prowadzone w oparciu o aktywność choroby, ocenę lekarza i wybór pacjenta”
- Nie zdefiniowano pojęcia nieskutecznego leczenia, w tym nie określono wartości granicznych parametrów stosowanych w ocenie skuteczności leczenia. Z zapisów dotyczących monitorowania leczenia wynika, że oceny skuteczności zastosowanej terapii dokonuje się „w oparciu o ocenę aktywności choroby na podstawie występowania klinicznych objawów GCA i wartości parametrów zapalnych OB i CRP”.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

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

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

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”. Należy jednak zwrócić uwagę, że koszty realizacji powyższego rozwiązania mogłyby okazać się wyższe od uzyskiwanych oszczędności.

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”.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne dotyczące ocenianego wskazania:

- Reumatologia 2016
- French Study Group for Large Vessel Vasculitis - GEFA 2016
- The British Society for Rheumatology/ British Health Professionals in Rheumatology - BSR/BHPR 2010
- The European League against Rheumatism - EULAR 2008

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.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono trzy rekomendacje refundacyjne, wszystkie pozytywne: kanadyjską Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH 2018), brytyjską National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2018) i szkocką Scottish Medicines Consortium (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.

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.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13.07.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1752.2017.17.MC), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: RoActemra (tocilizumabum), roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4 amp.-strzyk. 0,9 ml, EAN: 5902768001075,; na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 93/2018 z dnia 1 października 2018 roku w sprawie oceny leku RoActemra (tocilizumabum) w ramach programu lekowego „Tocilizumab w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (ICD-10 M31.5, M31.6)

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 93/2018 z dnia 1 października 2018 roku w sprawie oceny leku RoActemra (tocilizumabum) w ramach programu lekowego „Tocilizumab w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (ICD-10 M31.5, M31.6)”
2. Raport nr OT.4331.21.2018 „Wniosek o objęcie refundacją leku RoActemra (tocilizumab) we wskazaniu: Tocilizumab w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (ICD-10 M31.5, M31.6)”. Data ukończenia: 20 września 2018 r.