



Opinia nr 43/2019

z dnia 30 maja 2019 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku RoActemra (tocilizumab) we wskazaniu: twardzina układowa uogólniona (ICD-10: M34), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku RoActemra (tocilizumab) we wskazaniu: twardzina układowa uogólniona (ICD-10: M34), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych tocilizumabu we wskazaniu: twardzina układowa uogólniona (ICD-10: M34) w sytuacji, gdy wykorzystane zostaną wszystkie dostępne refundowane technologie lekowe.

W toku analizy klinicznej odnaleziono 2 badania gdzie porównywano tocilizumab z placebo lub leczeniem standardowym we wnioskowanym wskazaniu. W związku z powyższym należy mieć na uwadze, że nie odnaleziono badań, gdzie porównane zostałyby stosowanie tocilizumabu ze zidentyfikowanym komparatorem, jakim jest rytuksymab.

Badania odnoszące się do stosowania tocilizumabu nie wskazują jednoznacznie na jego skuteczność w stosunku do porównywanych w badaniach technologii alternatywnych, jednak należy mieć na uwadze, że wskazują na istotne statystycznie różnice względem wyników wyjściowych, odnoszących się do oceny średniej zmiany wyników w zmodyfikowanej skali Rodnana (mRSS).

W badaniu Khanna 2016 w ciągu 24 tygodni, u 38 z 43 (88%) pacjentów stosujących totalizaumab oraz u 40 z 44 (91%) osób z grupy otrzymujących placebo, wystąpiły zdarzenia niepożądane. W przeciągu 48 tygodni, u 42 (98%) tocilizumab oraz 40 (91%) z grupy placebo. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym były zakażenia, zaburzenia żołądkowo-



jelitowe, dolegliwości skórne lub podskórne, zaburzenia mięśni szkieletowych lub tkanki łącznej.

Wytyczne nie odnoszą się do stosowania tocilizumabu we wnioskowanym wskazaniu, wskazują jednak na indywidualnie dobierany sposób terapii.

Niektórzy z ekspertów klinicznych wskazują na skuteczność wnioskowanej terapii we wnioskowanej technologii.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołka à 20 mg/ml, EAN: 5909990678266, we wskazaniu: twardzina układowa uogólniona (ICD-10: M34), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Twardzina układowa (SSc, łac. *sclerosis systemica*, ang. *scleroderma*) jest chorobą układową tkanki łącznej charakteryzującą się postępującym włóknieniem skóry i narządów wewnętrznych, prowadzącym do ich niewydolności, zaburzeń morfologii i funkcji naczyń krwionośnych oraz nieprawidłowości układu immunologicznego. Twardzina układowa jest chorobą przewlekłą, postępującą, prowadzącą do kalectwa.

Obraz kliniczny choroby w znacznej mierze zależy od jej podtypu. Wczesne objawy są niespecyficzne i obejmują: zmęczenie, bóle głowy, depresję, nieznacznie podwyższoną temperaturę, zaburzenia naczynioruchowe w obrębie kończyn (sinica, marmurkowatość skóry, nadwrażliwość na zimno), świąd skóry. Początkowo mogą również występować parestezje. U pacjentów z ograniczonymi stwardnieniami skóry występuje objaw Raynauda (skurcz naszyć w obrębie dłoni).

Wyróżnia się następujące postacie kliniczne choroby:

- postać ograniczoną charakteryzującą się takimi objawami jak: zwapnienia w tkankach miękkich, objaw Raynauda, zaburzenia czynności przetyku, stwardnienie skóry palców rąk, teleangiektazje skórne, przy czym zmiany obejmują twarz i dalsze części kończyn górnych i dolnych;
- postać uogólnioną, w której zmiany są symetryczne, rozlane i szybko postępujące obejmujące twarz, bliższe części kończyn i tułów; dynamika zajęcia skóry i narządów wewnętrznych jest większa, a przebieg gwałtowny szczególnie w okresie początkowym;
- twardzina układowa bez zmian skórnych (objawy ze strony układów i narządów wewnętrznych z charakterystycznymi zmianami narządowymi i/lub serologicznymi);
- zespół nakładania cech klinicznych twardziny układowej z objawami innej układowej choroby tkanki łącznej (RZS, zapalenia skórno-mięśniowego, tocznia rumieniowatego układowego, mieszanej choroby tkanki łącznej);
- zespół dużego ryzyka rozwoju twardziny układowej (twardzina wczesna) bez cech stwardnienia skóry, ale z występowaniem niektórych objawów (zmiany serologiczne, objaw Raynauda); postać ta najczęściej rozwija się w ciągu 5 lat do twardziny układowej (u 65 do 80% pacjentów).

W patogenezie choroby występują trzy procesy: wczesne zmiany w ścianie naczyń i uszkodzenie śródbłonna, nacieki zapalne i indukcja włóknienia.

Twardzina układowa jest chorobą rzadką. Zachorowalność według danych Orphanet ocenia się na 1/ 6500 osób dorosłych. Choroba częściej dotyka kobiet (stosunek kobiet do mężczyzn 4:1). Częstość występowania choroby nie jest zależna od zróżnicowania geograficznego i rasowego.

Zapadalność na SSc wynosi 4-12/mln/rok. Szacuje się, że w Polsce choruje około 10 000 osób. Szczyt zachorowań przypada między 30. a 50. r.ż.

Rokowanie zależy od obecności i rozległości zmian w narządach wewnętrznych i podtypu klinicznego. Choroba ma charakter przewlekły i postępujący. Do czynników złego rokowania należą: białkomoc, cechy restrykcji w badaniach czynnościowych płuc (FVC < 80%), zmniejszenie DLCO (zdolność dyfuzji gazów w płucach (ang. *diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*)), nadciśnienie płucne, duszność wysiłkowa (NYHA > II), wiek w chwili wystąpienia pierwszych objawów choroby (ryzyko wzrasta wraz z wiekiem), rozległość zajęcia skóry (mRss > 10), wysoki stopień niepełnosprawności (HAQ-DI > 1,0).

Ponad połowa zgonów związana jest z włóknieniem płuc, tętniczym nadciśnieniem płucnym i zajęciem serca. Do pozostałych przyczyn zgonu należą zakażenia, nowotwory i powikłania sercowo-naczyniowe niezwiązane bezpośrednio z SSc. Stosunkowo dobra prognoza jest w przypadku SSc ograniczonej do skóry (10-letnie przeżycie obserwuje się u około 80-90%). Chorzy z zajęciem serca przeżywają średnio 9 lat od rozpoznania. Spośród pacjentów z zajęciem samych płuc 10 lat przeżywa 60% chorych. Odsetek 3-letnich przeżyć z odpowiednio leczonym nadciśnieniem płucnym szacuje się na około 65%.

Alternatywne technologie medyczne

Uwzględniając tryb wniosku (RDTL), zakładający wyczerpanie możliwości terapii refundowanych ze środków publicznych, oraz odnalezione wytyczne kliniczne jako technologię alternatywną wskazano stosowanie rytuksymabu.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy RoActemra jest podawany we wlewie dożylnym. Tocilizumab wiąże się swoiście z receptorami IL-6 (sIL-6R i mL-6R), zarówno rozpuszczalnymi, jak i związanymi z błonami komórkowymi. Wykazano, że tocilizumab hamuje przekazywanie sygnału szlakiem pośredniczym przez sIL-6R i mL-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.

Wskazaniami rejestracyjnymi produktu leczniczego RoActemra jest leczenie:

- osób dorosłych z ciężką postacią reumatoidalnego zapalenia stawów, które uległo nasileniu u pacjentów wcześniej nieleczonych lekiem o nazwie metotreksat;
- osób dorosłych z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wcześniejsze leczenie modyfikującymi chorobę lekami przeciwreumatycznymi, takimi jak metotreksat lub leki znane jako blokery czynnika martwicy nowotworu (TNF), nie zadziałało prawidłowo lub nie było tolerowane przez pacjentów;
- dzieci w wieku powyżej 2 lat z czynnym ogólnoustrojowym idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem stawów, u których inne leczenie [lekami przeciwzapalnymi zwanymi niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i kortykosteroidami] nie zadziałało wystarczająco dobrze;
- dzieci w wieku powyżej 2 lat z idiopatycznym młodzieńczym zapaleniem wielostawowym, u których leczenie metotretksatem nie zadziałało wystarczająco dobrze.

Wnioskowane wskazanie jest różne od rejestracyjnych.

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

W ramach analizy klinicznej uwzględniono następujące badania odnoszące się do stosowania tocilizumabu:

- Khanna 2016 – randomizowane badanie z grupą kontrolną, podwójnie zaślepienie; interwencja w grupie badanej: tocilizumab, interwencja w grupie kontrolnej: placebo (w razie pogorszenia leczenie metotreksatem, hydroksychlorochiną lub mykofenolanem mofetylu); liczba pacjentów: grupa badana 43 pacjentów, grupa kontrolna 44 pacjentów; okres obserwacji: 96 tygodni (wyniki po 24 oraz 48 tygodniach);
- Shima 2018 – randomizowane badanie otwarte; celem badania była ocena skuteczności leczenia tocilizumabem u pacjentów z twardziną układową; interwencja w grupie badanej: tocilizumab, interwencja w grupie kontrolnej: terapia standardowa (sterydy, metotreksat); liczba pacjentów w grupie badanej: 7 pacjentów, w grupie kontrolnej: 6 pacjentów; okres obserwacji: 6 miesięcy;

Ocena jakości badań została przeprowadzona za pomocą narzędzia stworzonego przez Cochrane Collaboration, zgodnie z którym określone jest ryzyko popełnienia błędu systematycznego. W badaniu Shima 2018 ryzyko popełnienia błędu zostało ocenione na wysokie, w odniesieniu do zaślepienia badaczy i pacjentów. W obu badaniach, uznano za niejasne ryzyko popełnienia błędu selekcji w odniesieniu do utajnienia kodu randomizacji. W zakresie pozostałych domen ryzyko zostało ocenione na niskie.

Dodatkowo włączono badania odnoszące się do skuteczności leku rytuksymabu, który został uznany za komparator dla wnioskowanej technologii lekowej:

- 2 badania randomizowane z grupą kontrolną (RCT, *ang. randomized clinical trial*) w ramach oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa:
 - Boonstra 2017 – badanie podwójnie zaślepienie; interwencja: infuzja RTX + metyloprednizolon, paracetamol, klemastyna, komparator: placebo (PLC) - 0,9% NaCl + paracetamol, klemastyna; liczba pacjentów: interwencja – 8 osób, komparator – 8 osób; okres obserwacji: 24 miesiące;
 - Daoussis 2010 – interwencja: RTX, komparator: standardowe leczenie; liczba pacjentów: interwencja – 8 osób, komparator – 6 osób.

W badaniach wyniki oceniano między innymi za pomocą skal oraz kwestionariuszy:

- mRSS – Zmodyfikowana skala według Rodnana (*ang. modified Rodnan Skin Score*). Ocena zmian skórnych polega na badaniu palpacyjnym skóry w obrębie 17 obszarów anatomicznych: twarzy, przedniej powierzchni klatki piersiowej, ramion, przedramion, powierzchni grzbietowej obu rąk, powierzchni grzbietowej palców, brzucha, ud, podudzi oraz powierzchni grzbietowej obu stóp. W obrębie każdego obszaru ocenia się grubość skóry (*thickening*) według 4-stopniowej skali: 0 – prawidłowa grubość skóry; 1 – niewielkie zgrubienie skóry; 2 – skóra wyraźnie pogrubiała; 3 – skóra bardzo pogrubiała (nie można jej ująć w fałd skórny). Po ocenie każdego obszaru wszystkie wyniki należy zsumować, aby otrzymać ostateczny wynik mRSS. Pacjent może uzyskać od 0 (brak zajęcia skóry) do maksymalnie 51 punktów (skóra pogrubiała we wszystkich obszarach). Wartość zmiany liczby punktów w ramach skali, która jest uznawana za istotną klinicznie wynosi 4,7 pkt.;
- kwestionariusz HAQ-DI (*ang. The Health assessment questionnaire disability index*) – HAQ jest narzędziem oceniającym wpływ objawów chorobowych na życie i funkcjonowanie pacjenta w pięciu głównych aspektach: śmierci, niesprawności, skutków ubocznych działania leków, dyskomfortu i kosztów ekonomicznych. Pełny HAQ obejmuje wszystkie ww. dziedziny oraz

dotkające pytania z zakresu danych demograficznych, stylu życia i zachowań prozdrowotnych. Skrócona wersja kwestionariusza składa się wyłącznie z wskaźnika niepełnosprawności (HAQ-DI) oraz z wizualnej analogowej skali (VAS), na której pacjent zaznacza ogólną ocenę swojego stanu zdrowia oraz nasilenie bólu.

Skuteczność

Khanna 2016

Średnia zmiana wyników w skali mRSS względem wartości wyjściowych w 48 tygodniowym okresie obserwacji, wyniosła -6,33 w grupie badanej i -2,77 w grupie kontrolnej, jednak różnice wyników nie były istotne statystycznie.

Po okresie obserwacji wynoszącym 48 tygodni w odniesieniu do wyników w skali mRSS odnotowano:

- Zmniejszenie $\geq 20\%$: w grupie badanej u 40% (17/43) pacjentów, w grupie kontrolnej u 27% (12/44) pacjentów;
- Zmniejszenie $\geq 40\%$: w grupie badanej u 21% (9/43) pacjentów, w grupie kontrolnej u 7% (3/44) pacjentów;
- Zmniejszenie $\geq 60\%$: w grupie badanej u 12% (5/44) pacjentów, w grupie kontrolnej u 0% pacjentów;
- Zmniejszenie $\geq 4,7$ pkt.: w grupie badanej u 37% (16/44) pacjentów, w grupie kontrolnej u 25% (11/44) pacjentów.

Różnice między grupami, w odniesieniu do powyższych punktów końcowych, nie były istotne klinicznie.

W badaniu nie odnotowano również różnic istotnych statystycznie między grupą badaną i kontrolną w odniesieniu do różnic wyników kwestionariusza HAQ-DI, Clinician Global VAS, Patient Global VAS, FACIT oraz skali 5-D.

Shima 2018

W 6 miesięcznym okresie obserwacji, średni spadek wartości w skali mRSS w stosunku do danych początkowych był większy w grupie badanej (spadek o 6,3) niż w grupie kontrolnej (spadek o 3,4), jednak różnica wyników nie była istotna statystycznie.

W grupie badanej dwóch pacjentów uzyskało różnice w skali mRSS na poziomie 55% i 48% w ciągu 6 miesięcy leczenia, u jednego pacjenta nie zaobserwowano żadnej zmiany, a pozostali mieli wyniki porównywalne z grupą kontrolną.

Średni wynik %VC (ang. *vital capacity*, pojemność życiowa) zmienił się z 74,44% na 73,51% w grupie tocilizumabu, a w grupie kontrolnej z 80,83% na 81,17%. Średni wynik %DLCO (ang. *diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*, zdolność dyfuzji gazów w płucach) zmienił się z 50,6% na 46,4% w grupie badanej i z 53,6% na 50,1% w grupie kontrolnej. Uzyskane wyniki nie były istotne statystycznie.

Bezpieczeństwo

Khanna 2016

W badaniu odnotowano zdarzenia niepożądane:

- w 24 tygodniowym okresie obserwacji:
 - u 38 z 43 (88%) pacjentów z grupy badanej;
 - u 40 z 44 (91%) pacjentów z grupy kontrolnej.
- W 48 tygodniowym okresie obserwacji:
 - u 42 z 43 (98%) pacjentów z grupy badanej;

- o u 40 z 44 (91%) pacjentów z grupy kontrolnej.

Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym były zakażenia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, dolegliwości skórne lub podskórne, zaburzenia mięśni szkieletowych lub tkanki łącznej.

Ciężkie infekcje/zakażenia występowały częściej w grupie z tocilizumabem niż w placebo, podczas gdy niezakaźne ciężkie zdarzenia niepożądane, takie jak zaburzenia rytmu serca, zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz zaburzenia nerek i dróg moczowych, występowały częściej w grupie placebo.

Liczba pacjentów, która z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych wycofała się z badania była podobna w obu grupach i było to od 4 do 6 osób w zależności od tygodnia.

Zapalenie kości i szpiku z udziałem bliższych stawów międzypaliczkowych, wystąpiło u dwóch pacjentów w grupie tocilizumabu i u jednego pacjenta w grupie placebo. Nie odnotowano anafilaksji, perforacji przewodu pokarmowego ani nowotworów złośliwych, a wstrzyknięcia podskórne były dobrze tolerowane.

Całkowity wskaźnik występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosił 66,7 (95% CI: 42,3; 100,1) na 100 osobołat podczas przyjmowania tocilizumabu w porównaniu do 76,1 (95% CI: 50,6; 110,0) na 100 osobołat w grupie placebo.

W przypadku poważnych zakażeń wskaźnik wynosił 34,8 (95% CI: 18,0; 60,8) na 100 osobołat versus 10,9 (95% CI: 3,0; 27,9) na 100 osobołat w grupie placebo, zaś jeśli chodzi o poważne niezakaźne zdarzenia niepożądane wskaźnik ten analogicznie wynosił 31,9 (95% CI: 15,9; 57,1) vs 65,3 (95% CI: 41,8; 97,1) na 100 osobołat.

W trakcie 48. tygodniowego badania zgłoszono 4 zgony. Jeden pacjent w grupie placebo zmarł na skutek niewydolności serca, zaś w grupie tocilizumabu pacjenci zmarli z powodu arytmii, niewydolności wielonarządowej oraz infekcji płuc. Zgon z powodu infekcji płuc został uznany za związany z badanym lekiem.

Wyniki badań laboratoryjnych, będące znaczące dla grupy leczonej tocilizumabem (wysokie stężenie alaniny lub aminotransferazy asparaginowej, spadek liczby neutrofilów oraz zmniejszenie liczby płytek krwi), były w większości przypadków nasilone w stopniu 1 lub 2 i nie były związane z klinicznie istotnymi następstwami, takimi jak zdarzenia wątrobowe, ciężkie zakażenia lub poważne krwawienia.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Zgodnie z danymi pochodzącymi z Charakterystyki Produktu Leczniczego RoActemra, do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych (występujących u $\geq 5\%$ chorych leczonych tocilizumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami z grupy DMARD z reumatoidalnym zapaleniem stawów, RZS) należały zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowej i gardła, ból głowy, nadciśnienie tętnicze i zwiększenie aktywności AIAT (aminotransferaza alaninowa).

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

Odnaleziono następujące komunikaty i informacje dot. bezpieczeństwa tocilizumabu:

- dokument FDA (ang. *Food and Drug Administration*) „BLA 125276 and BLA 125472 ACTEMRA (tocilizumab) risk evaluation and mitigation strategy (REMS)” oraz aktualizację tego dokumentu opublikowaną we wrześniu 2016 r. Wszystkie ww. zagrożenia związane z zastosowaniem leku Actemra pokrywały się z działaniami niepożądanymi uwzględnionymi w ChPL produktu RoActemra;
- Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB) zamieszczono komunikat bezpieczeństwa z dnia 2 grudnia 2010 roku dotyczący wystąpienia reakcji anafilaktycznej zakończonej zgonem pacjenta po leczeniu tocilizumabem (RoActemra) podawanego we wlewie dożylnym. W związku

z powyższym pracownicy służby zdrowia muszą zwracać uwagę na objawy reakcji nadwrażliwości lub anafilaktycznej, które mogą wystąpić u pacjenta w trakcie leczenia tocilizumabem jak i podczas podawania leku.

Nie odnaleziono komunikatów na stronie EMA (Europejska Agencja Leków, ang. *European Medicines Agency*).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Europejska Agencja Leków uznała, że korzyści ze stosowania leku RoActemra przewyższają ryzyko i że lek może być dopuszczony do obrotu w UE, natomiast należy mieć na uwadze, że lek ten nie jest zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu. W związku z powyższym ryzyko korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania we wskazaniu wynikającym ze zlecenia MZ nie zostało określone.

Jeden z ekspertów wskazuje że: „u wybranych chorych być może korzyści przewyższą niebezpieczeństwo ale w chwili obecnej brak danych aby taką grupę znaleźć. W badaniu fazy 2 tocilizumab zwiększał ilość ciężkich infekcji a jeden chory zmarł w związku ze stosowaniem tego leku.”

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem analizy jest fakt, że nie odnaleziono badań, w których wykonane zostałyby porównanie wnioskowanej technologii lekowej z wybranym komparatorem.

Dodatkowo na niepewność analizy mają wpływ:

- W badaniu Khanna 2016 w odniesieniu do punktów końcowych dotyczących zmiany w skali mRSS pacjenci mogli być liczeni podwójnie. Wynika to z faktu, że pacjent u którego nastąpiła zmiana o 40% punktów, wykazał również poprawę o 20%.
- W obu przytoczonych badaniach odnoszących się do zastosowania tocilizumabu w grupie kontrolnej było stosowane lub było dopuszczone stosowanie terapii standardowej, zatem nie są to porównania wnioskowanej terapii do braku leczenia, zaś terapia standardowa również może wpływać na odnotowane wyniki zdrowotne;
- W badaniu Shima 2019 liczebność populacji była niewielka, co ogranicza możliwość uogólniania wniosków wysnutych na podstawie wyników uzyskanych w tej grupie, aczkolwiek należymyć na uwadze że twardzina układowa jest schorzeniem rzadko występującym, a więc liczniejsze próby kliniczne mogą nie być dostępne;
- W badaniu Shima 2019 nie zastosowano zaślepienia, co może mieć wpływ na stronniczość interpretacji badaczy uzyskanych wyników (na korzyść ocenianej technologii medycznej);
- W badaniu Shima 2019 nie badano bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu, co utrudnia wnioskowanie o relacji korzyści do ryzyka terapii.
- W badaniu Khanna 2016 dawkowanie tocilizumabu było inne niż wskazane w zleceniu, tym samym nie można stwierdzić, czy efekt uzyskany w rzeczywistej praktyce klinicznej będzie zbliżony do tego z badania.
- W żadnym z badań włączonych do przeglądu nie oceniano długotrwałej skuteczności tocilizumabu, co byłoby istotne w kontekście naturalnego przebiegu choroby (stopniowego upośledzenia funkcji narządów wewnętrznych, prowadzącego do śmierci pacjenta). W badaniu Khanna 2016 maksymalny okres obserwacji wynosił niecałe dwa lata, w badaniu Shima 2018 było to zaledwie pół roku. Ponadto nie badano punktów końcowych takich jak przeżycie.

Efektywność technologii alternatywnych

Wyniki efektywności klinicznej i bezpieczeństwa dla rytuksymabu przedstawiono na podstawie randomizowanych badań uwzględnionych w opracowaniu Agencji nr OT.422.29.2019 dot. analogicznego wskazania.

Boonstra 2017

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zmianach względem wartości początkowych dla natężonej pojemności życiowej (ang. *forced vital capacity*, FVC), zdolności dyfuzji gazów w płucach (ang. *diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*, DLCO), oceny zdrowia wg kwestionariusza HAQ (ang. *Health Assessment Questionnaire*) ani dla zmian wyników w zmodyfikowanej skali Rodnana (ang. *modified Rodnan Skin Scale*, mRSS) między porównywanymi grupami.

Zmiany wartości względem wartości początkowych wynosiły:

- mRSS: w grupie RTX: -5,3; w grupie PLC: -1,9
- FVC: w grupie RTX: +4; w grupie PLC: -1,4
- DLCO: w grupie RTX: -6,0; w grupie PLC: -2,2
- Kwestionariusz HAQ: w grupie RTX: -0,0675; w grupie PLC: 0,2313

W badaniu nie stwierdzono żadnego zgonu. Stwierdzono 88 przypadków zdarzeń niepożądanych (AEs): w grupie RTX: 52, a w grupie kontrolnej: 36. W grupie RTX wystąpiło 7 przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych, były to: nowotwór piersi, nieprawidłowy wynik histologiczny szyjki macicy wymagający przeprowadzenia histerektomii, anemia, pancytopenia oraz 3 zdarzenia związane z owrzodzeniami paliczek. Natomiast w grupie kontrolnej zaraportowano 4 przypadki ciężkich AEs (duża utrata masy ciała wymagająca założenia gastrostomii i 3 zdarzenia związane z owrzodzeniami paliczek).

Daoussis 2010

W grupie RTX stwierdzono istotny statystycznie spadek w mRSS względem wartości początkowych (baseline: $13,5 \pm 6,84$ vs. po roku: $8,37 \pm 6,45$). Natomiast w grupie kontrolnej zmiana nie osiągnęła istotności statystycznej (początkowo: $11,50 \pm 2,16$ vs. po roku: $9,66 \pm 3,38$).

Stwierdzono istotny statystycznie średni wzrost FVC względem wartości początkowych w grupie RTX (początkowo: $68,13 \pm 19,69$ vs. po roku: $75,63 \pm 19,73$). Natomiast w grupie kontrolnej zmiana nie osiągnęła istotności statystycznej (początkowo: $86 \pm 19,75$ vs. po roku: $81,67 \pm 20,69$). Mediana procentowej poprawy FVC w grupie RTX wyniosła 10,25%, a w grupie kontrolnej 5,04%. Porównując zmiany między ocenianymi grupami, istotnie statystycznie większą poprawę uzyskano w grupie RTX niż w grupie placebo ($p=0,002$).

W grupie RTX nastąpił istotny statystycznie średni wzrost DLCO względem wartości początkowych (baseline: $52,25 \pm 20,71$ vs. po roku: $62 \pm 23,21$). W grupie kontrolnej zmiana dla tego punktu końcowego nie była istotna statystycznie (baseline: $65,33 \pm 21,43$ vs. po roku: $60,17 \pm 23,69$). Mediana procentowej poprawy DLCO w grupie RTX wyniosła 19,46%, natomiast w grupie kontrolnej: 7,5%, różnice te były istotne statystycznie.

W grupie RTX u 1 osoby stwierdzono infekcje układu oddechowego 3 miesiące po podaniu drugiego cyklu RTX. Pacjent ten wymagał 3 dniowej hospitalizacji oraz zastosowania dożylniej antybiotykoterapii i podawania tlenu.

Ocena konkurencyjności cenowej

Wnioskowany sposób dawkowania leku RoActemra to 8 mg/kg masy ciała we wlewie co 28 dni. Planowany okres terapii to 3 miesiące. Wnioskowana ilość opakowań wynosi 3 fiołki à 4ml oraz 3 fiołki à 20 ml.

Koszt brutto jednej fiołki produktu leczniczego RoActemra wynosi:

- dla fiołki 4 ml – [REDACTED];
- dla fiołki 20 ml – [REDACTED].

Koszt brutto 3 miesięcznej terapii stosowania produktu leczniczego:

- RoActemra (tocilizumab), wynosi [REDACTED] uwzględniając cenę podaną w zleceniu Ministra Zdrowia;
- Mabthera (rytuksymab), wynosi [REDACTED].

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

Uwzględniając opinie ekspertów, wielkość populacji docelowej określono na maksymalnie 4 pacjentów rocznie.

Oszacowanie trzymiesięcznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w przeliczeniu dla 4 pacjentów, wyniesie [REDACTED] brutto.

Wpływ na wydatki płatnika finansowania tocilizumabu w perspektywie rocznej wyniesie brutto od [REDACTED], do [REDACTED] przy uwzględnieniu 4 pacjentów rocznie.

Wpływ na wydatki płatnika finansowania rytuksymabu w perspektywie rocznej wyniesie brutto od [REDACTED], do [REDACTED] przy uwzględnieniu 4 pacjentów rocznie.

Ograniczenia

Ograniczeniem oceny wpływu na system ochrony zdrowia jest fakt, że liczebność populacji została oszacowana na podstawie opinii ekspertów. Nie odnaleziono danych epidemiologicznych umożliwiających wiarygodną weryfikację oszacowań eksperckich.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W procesie wyszukiwania wytycznych dotyczących postępowania terapeutycznego w leczeniu twardziny układowej:

- PTD 2017 – Polskie Towarzystwo Dermatologiczne;
- EDF 2018 – European Dermatology Forum;
- EULAR 2016 – The European League Against Rheumatism;
- BSR/ BHPR 2016 – The British Society for Rheumatology / British Health Professionals in Rheumatology.

PTD 2017 wskazuje, że decyzja o leczeniu powinna być podejmowana indywidualnie dla każdego pacjenta po wnikliwej analizie nasilenia zmian skórnych, czasu trwania, aktywności choroby oraz dolegliwości i zmian w narządach wewnętrznych. Ponadto, w wytycznych wskazano, iż w przypadku zajęcia skóry, „zgodnie z rekomendacjami ekspertów EULAR w pierwszej linii terapii stwardnienia skóry zaleca się stosowanie MTX. W przypadku wystąpienia działań ubocznych lub nieskuteczności można stosować MMF, CYC i.v., glikokortykosteroidy w małych dawkach lub rytuksymab.” Również u pacjentów z śródmiąższową chorobą płuc (ILD) o ciężkim, postępującym przebiegu, niereagujących na leczenie MMF „można rozważyć także stosowanie rytuksymabu w monoterapii lub skojarzeniu z CYC”.

Wytyczne BSR/ BHPR 2016 wskazują na możliwość ewentualnego zastosowania rytuksymabu we wczesnej postaci twardziny układowej w leczeniu zmian skórnych.

Wytyczne EDF 2018 oraz EULAR 2016 nie odnoszą się do stosowania rytuksymabu w leczeniu twardziny układowej.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 30.04.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.2183.2019.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku RoActemra (tocilizumab) we wskazaniu twardzina układowa uogólniona (ICD-10: M34), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.) na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 142/2019 z dnia 27 maja 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku RoActemra (tocilizumab) we wskazaniu: twardzina układowa uogólniona (ICD-10: M34) oraz raportu nr OT.422.39.2019 RoActemra (tocilizumab) we wskazaniu: twardzina układowa uogólniona (ICD-10: M34). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.