



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leków RoActemra (tocilizumab)
w ramach programu lekowego „Leczenie
reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego
idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu
agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.42.2019

Data ukończenia: 03.10.2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **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 zakreślone **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

ACPA	ang. <i>anti-citrullinated protein autoantibodies</i> – przeciwciała przeciw cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi
ACR	ang. <i>American College of Rheumatology</i> – Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne
ACR20 / 50 / 70	20-percentowa / 50-percentowa / 70-percentowa poprawa w ocenie wskaźnika ACR
ADA	adalimumab
AE	Analiza ekonomiczna
AE	Zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	Analiza kliniczna
AIAT	ang. <i>alanine aminotransferase</i> – aminotransferaza alaninowa
Anty-CD4	inhibitor CD4
Anty-TNF	inhibitor TNF alfa
AR	Analiza racjonalizacyjna
AspAT	ang. <i>aspartate aminotransferase</i> – aminotransferaza asparaginianowa
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
b/d	Brak danych
BAR	barycetyn b
bDMARD	ang. <i>biologic disease-modifying antirheumatic drugs</i> – biologiczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby
BIA	Analiza wpływu na budżet
CD	Cena detaliczna
CD4	ang. <i>cluster of differentiation</i> – antygen różnicowania komórkowego 4
CDAI	ang. <i>Clinical Disease Activity Index</i> – kliniczny wskaźnik aktywności choroby
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CLZ	clazakizumab
CRP	ang. <i>C Reactive Protein</i> – białko C-reaktywne
csDMARD	ang. <i>conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs</i> – konwencjonalne, syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby
CUA	Analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	Cena zbytu netto
DAS	ang. <i>Disease Activity Score</i> – wskaźnik aktywności choroby
DAS	wskaźnik aktywności choroby (ang. Disease Activity Score)
DAS28-ESR	ang. <i>Disease Activity Score erythrocyte sedimentation rate</i> – wskaźnik aktywności choroby obejmujący wskaźnik opadania erytrocytów (doczyn Biernackiego)
DMARD	ang. <i>disease-modifying antirheumatic drugs</i> – leki modyfikujące przebieg choroby
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
ETA	etanercept
EULAR	ang. <i>The European League against Rheumatism</i> – Europejska Liga Antyreumatyczna

FACIT-F	ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue</i> – kwestionariusz oceny zmęczenia osób przewlekle chorych
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
GGN	górna granica normy
GKS	gl kokortykosteroidy
HAQ	ang. <i>Health Assessment Questionnaire</i> – kwestionariusz oceny zdrowia
HAQ-DI	ang. <i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i> – wskaźnik niepełnosprawności w ramach kwestionariusza oceny zdrowia
HTA	Ocena technologii medycznych (health technology assessment)
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
INF	infl ksymbab
IS	istotność statystyczna
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LEF	leflunomid
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211)
LOCF	ang. <i>last observation carried forward</i> – analiza danych metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji
mBOCF	ang. <i>modified baseline-observation-carried-forward</i> – analiza danych metodą ekstrapolacji wyników początkowych
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MDHAQ-PF	ang. <i>multidimensional health assessment questionnaire for physical function</i> – wielowymiarowy kwestionariusz oceny fizycznego stanu zdrowia
mITT	ang. <i>modified intention-to-treat</i> – zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
mLOCF	ang. <i>modified last-observation-carried-forward</i> – analiza danych metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji
MTX	ang. <i>methotrexate</i> – metotreksat
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NRI	ang. <i>non-responder imputation</i> – klasyfikacja do grupy braku odpowiedzi
OB	odczyn Biernackiego
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans metodą Peto
PLC	placebo
PO	Poziom odpłatności

q2w	ang. <i>once every 2 weeks</i> – co drugi tydzień
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
QoL	Jakość życia (Quality of life)
qw	ang. <i>once every week</i> – co tydzień
RCT	ang. <i>randomised controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RF	ang. <i>rheumatoid factor</i> – czynnik reumatologiczny
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)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RTX	ang. <i>rituximab</i> – rytuksymab
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
s.c.	<i>fac. subcutaneous</i> – podskórnie
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SDAI	ang. <i>Simplified Disease Activity Index</i> – uproszczony wskaźnik aktywności choroby
SDAI	uproszczony wskaźnik aktywności choroby (ang. Simplified Disease Activity Index)
SF-36	ang. <i>6-Item Short Form Health Survey</i> – krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia
SSZ	sulfasalazyna
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
TNF	ang. <i>tumor necrosis factor</i> – czynnik martwicy nowotworów
TNF	czynnik martwicy nowotworu (ang. tumor necrosis factor)
TOC	tocilizumab
TOF	tofacetynyb
UCZ	Urzędowa cena zbytu
UPA	upacytynyb
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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
VAS	Wizualna skala analogowa
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	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	15
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	16
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	20
3.2. Problem zdrowotny	20
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	21
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	22
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	22
3.4.3. Opinie ekspertów klinicznych	24
3.5. Refundowane technologie medyczne	24
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	28
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	37
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	38
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	38
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	38
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	42
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	47
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	47

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	49
4.3.	Komentarz Agencji	52
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	54
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	54
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	54
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	56
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	59
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej.....	59
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	59
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości	60
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	61
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	62
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	63
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	63
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji.....	64
5.4.	Komentarz Agencji.....	64
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	65
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	65
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	65
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	66
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	67
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	69
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	69
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	70
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	70
6.4.	Komentarz Agencji	70
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	72
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	73
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	75
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	77
11.	Kluczowe informacje i wnioski	79
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	82
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	83
14.	Źródła.....	84
15.	Załączniki.....	86

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	31.07.2019 PLR.4600.4639.2018.17; PLR.4600.4640.2018.17; PLR.4600.4641.2018.17; PLR.4600.4642.2018.17
---	---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze: **RoActemra (tocilizumab)**:
 - koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 4 ml;
 - koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 10 ml;
 - koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 20 ml;
 - roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4, amp.-strzyk. 0,9 ml
 - Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatny
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Produkty lecznicze: **RoActemra (tocilizumab)**:
 - koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 4 ml – [redacted]
 - koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 10 ml – [redacted]
 - koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 20 ml – [redacted]
 - roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4, amp.-strzyk. 0,9 ml – [redacted]
-

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
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny
Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 31.07.2019 r., znak PLR.4600.4639.2018.17; PLR.4600.4640.2018.17; PLR.4600.4641.2018.17; PLR.4600.4642.2018.17 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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych **RoActemra (tocilizumab)** w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 03.09.2019 r., znak OT.4331.42.2019.OBa.5. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 18.09.2019 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Jako załączniki do wniosku refundacyjnego złożone zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego Wersja 1.1. RoActemra (tocilizumab) w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem). [REDACTED] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 26.07.2019 r.
- Analiza kliniczna Wersja 1.1. RoActemra (tocilizumab) w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem). [REDACTED] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 26.07.2019 r.
- Analiza ekonomiczna Wersja 1.2. RoActemra (tocilizumab) w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem). [REDACTED] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 11.09.2019 r.
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia Wersja 1.2. RoActemra (tocilizumab) w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem). [REDACTED] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 11.09.2019 r.
- Analiza racjonalizacyjna Wersja 1.2. RoActemra (tocilizumab) w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem). [REDACTED] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 11.09.2019 r.

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, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 4 ml; RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 10 ml; RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 20 ml; RoActemra, roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4, amp.-strzyk. 0,9 ml
Kod ATC	L04AC07
Substancja czynna	Tocilizumab
Wnioskowane wskazanie	w ramach programu lekowego „ <i>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)</i> ”.
Dawkowanie (program lekowy)	Inh bitory TNF alfa, tocilizumab i rytuksymab należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR.
Dawkowanie (ChPL)	Zalecana dawka wynosi 8 mg/kg masy ciała, podawana raz na cztery tygodnie. Dla pacjentów z masą ciała powyżej 100 kg, nie zaleca się dawki większej niż 800 mg na infuzję.
Droga podania	Podanie dożylnie / Podanie podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Tocilizumab 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	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 stycznia 2009 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 września 2013 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Produkt RoActemra, w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), jest wskazany:</p> <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 inhibitorami czynnik martwicy nowotworu (ang. anti-TNF). <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 czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o początku uogólnionym (uMIZS) u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i kortykosteroidami systemowymi. Produkt RoActemra może być podawany w monoterapii (w przypadku nietolerancji MTX oraz u pacjentów, u których leczenie MTX nie jest wskazane) lub w skojarzeniu z MTX.</p> <p>Produkt RoActemra w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (wMIZS; czynnik</p>

	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 MTX lub u pacjentów, u których kontynuowanie leczenia MTX nie jest wskazane.
	Produkt leczniczy RoActemra jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiego lub zagrażającego życiu zespołu uwalniania cytokin (ang. cytokine release syndrome, CRS) indukowanego terapią komórkami T zawierającymi chimeryczny receptor antygenowy (ang. chimeric antigen receptor, CAR) u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku co najmniej 2 lat.
	Produkt RoActemra jest wskazany w leczeniu o brzymiokomórkowego zapalenia tętnic (ang. GCA) u dorosłych pacjentów.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie

Źródło: ChPL RoActemra

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Tocilizumab (produkty lecznicze RoActemra) był przedmiotem oceny Agencji we wskazaniach:

- twardzina układowa uogólniona (ICD-10: M34) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (BIP 89/2019¹)
- olbrzymiokomórkowe zapalenia tętnic (ICD-10: M31.5, M31.6) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (BIP 134/2018²)
- choroba Takayasu (ICD-10: M31.4) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (BIP 78/2018³)
- leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) tocilizumabem (ICD-10: M08) w ramach programu lekowego (BIP 106/2014⁴)
- reumatoidalne zapalenia stawów:
 - leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M05, M06) tocilizumabem w ramach programu lekowego (BIP 52/2012⁵)
 - leczenie tocilizumabem podskórnym reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M05, M06) w ramach programu lekowego (BIP 207/2014⁶)
 - leczenie RZS (adalimumab, infliksymab, golimumab, certolizumab, etanercept, rytuksymab, tocilizumab) w programie lekowym (BIP 89/2015⁷) <data ważności opinii: 13.07.2018 r.>
 - leczenie tocilizumabem w ramach programu lekowego "leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M05, M06, M08)" (BIP 53/2017⁸).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegóły Stanowiska Rady Przejrzystości i Rekomendacji Prezesa AOTMiT w sprawie zasadności finansowania tocilizumabu w leczeniu RZS.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii we wnioskowanym wskazaniu

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
2012 r.	
Stanowisko Rady Przejrzystości	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o

¹ <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/6038-zlecenie-89-2019>

² <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/5629-zlecenie-134-2018>

³ <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2018/5506-zlecenie-78-2018>

⁴ <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2014/2706-zlecenie-106-2014>

⁵ <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2012/zlecenie-052-2012>

⁶ <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2014/3342-zlecenie-207-2014>

⁷ <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/4087-zlecenie-089-2015>

⁸ <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/4968-zlecenie-053-2017>

<p>nr 109-111/2012 z dnia 30 października 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego we wskazaniu: leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06)</p>	<p>przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) tocilizumabem". Jednocześnie Rada pozytywnie opiniuje finansowanie produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, wydawanego bezpłatnie, w leczeniu chorych na RZS w II lub dalszej linii leczenia biologicznego. Rada akceptuje zaproponowany instrument dzielenia ryzyka.</p> <p><i>Uzasadnienie</i></p> <p>Tocilizumab jest lekiem biologicznym (innym niż inhibitory TNF), modyfikującym przebieg choroby po niepowodzeniu leczenia pierwszym inhibitorem TNF. Lek ten jest również zalecany w przypadku pojawienia się zjawisk niepożądanych po innych lekach modyfikujących przebieg choroby. Włączenie tocilizumabu do istniejącego programu wielolekowego ułatwi dobór właściwego leku w agresywnym reumatoidalnym zapaleniu stawów.</p>
<p>Rekomendacja nr 99/2012 z dnia 30 października 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06) tocilizumabem”</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06) tocilizumabem”.</p> <p>Jednocześnie, przechylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”, w leczeniu chorych na RZS w II lub dalszej linii leczenia biologicznego.</p> <p><i>Uzasadnienie rekomendacji</i></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06) tocilizumabem”.</p> <p>Jednocześnie, w ślad za sugestią Rady Przejrzystości zawartą w stanowisku, Prezes Agencji przychyliła się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”, w odrębnej grupie limitowej, wydawanego bezpłatnie, w leczeniu chorych na RZS w II lub dalszej linii leczenia biologicznego.</p> <p>W odniesieniu do II linii leczenia, przeprowadzone w analizie klinicznej porównanie pośrednie wskazuje, że tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem, jest istotnie statystycznie skuteczniejszy od terapii rytuksymabem w skojarzeniu z metotreksatem w zakresie miar bezwzględnych dla prawdopodobieństwa osiągnięcia odpowiedzi ACR70 po 3 miesiącach i dla prawdopodobieństwa uzyskania remisji DAS28 po 6 miesiącach.</p> <p>Część rekomendacji międzynarodowych, w tym wytyczne EULAR wskazują, że zgodnie z aktualną praktyką, terapią pierwszego wyboru po niepowodzeniu leczenia klasycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, jest zastosowanie inhibitora TNF w skojarzeniu z metotreksatem. Dopiero po niepowodzeniu leczenia pierwszym inhibitorem TNF rozważana jest terapia tocilizumabem.</p> <p>Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady, akceptuje zaproponowany instrument dzielenia ryzyka.</p>
2014 r.	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 316/2014 z dnia 14 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku RoActemra (tocilizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie tocilizumabem podskórnym reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M05, M06)”</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab), we wskazaniu: w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie tocilizumabem podskórnym reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)”.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) we wskazaniu: w ramach obecnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)”, pod warunkiem, że koszt leczenia postacią podskórną nie będzie wyższy niż koszt leczenia postacią dożylną leku. Rada sugeruje refundację leku w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.</p> <p>Rada uważa zaproponowany instrument podziału ryzyka za niewystarczający.</p> <p><i>Uzasadnienie</i></p> <p>Tocilizumab jest interwencją rekomendowaną w wytycznych praktyki klinicznej. Jedno z zaleceń EULAR 2013, o najwyższej sile [A], mówi, że u chorych, u których leczenie metotreksatem i/lub innym z konwencjonalnych leków modyfikujących przebieg choroby (z glikokortykosteroidami lub bez) okazało się nieskuteczne, należy zastosować biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby, tj. inhibitor TNF, abatacept lub tocilizumab, a w określonych sytuacjach rytuksymab (w skojarzeniu z metotreksatem). Tocilizumab i.v. jest aktualnie finansowany we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją - SUMMACTA, porównujące tocilizumab podawany podskórnym z</p>

	<p>tocilizumabem podawanym dożylnie. Badanie charakteryzuje się najwyższym poziomem wiarygodności.</p> <p>Z wyników analizy skuteczności można wnioskować, iż tocilizumab s.c. jest lekiem o „nie mniejszej” skuteczności w porównaniu do tocilizumabu i.v. Do dodatkowej analizy bezpieczeństwa wnioskodawca włączył 2 inne badania RCT: BREVECTA (tocilizumab s.c. vs placebo) i MUSASHI (tocilizumab s.c. vs tocilizumab i.v.). Częstość występowania reakcji w miejscu iniekcji ogółem była znamienne wyższa w grupie tocilizumabu s.c. niż tocilizumabu i.v. Wśród pacjentów leczonych tocilizumabem s.c. odnotowano ponadto więcej przypadków zakażeń, w tym pasożytniczych, w porównaniu do grupy otrzymującej tocilizumab i.v.</p> <p>Rada zauważa, że koszt leczenia produktem podskórnym może być wyższy niż produktem dożylnym (z uwagi na różne dawkowanie, ponieważ dożylna postać dawkowana jest z uwzględnieniem masy ciała). W związku z tym, warunkiem stosowania postaci podskórnej jest taki sam koszt leczenia, jak produktem dożylnym.</p>
<p>Rekomendacja nr 236/2014 z dnia 14 listopada 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie tocilizumabem podskórnym reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)”</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) we wskazaniu: w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie tocilizumabem podskórnym reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M05, M06)”.</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) we wskazaniu: w ramach obecnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)”, pod warunkiem, że koszt leczenia postacią podskórną nie będzie wyższy niż koszt leczenia postacią dożylną leku.</p> <p><i>Uzasadnienie rekomendacji</i></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie tocilizumabem podskórnym reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)”.</p> <p>Jednocześnie Prezes Agencji uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach obecnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06)”, pod warunkiem, że koszt leczenia postacią podskórną nie będzie wyższy niż koszt leczenia postacią dożylną leku. Prezes Agencji sugeruje refundację leku w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.</p> <p>Tocilizumab jest interwencją rekomendowaną w wytycznych praktyki klinicznej. Jedno z zaleceń EULAR 2013, o najwyższej sile [A], mówi, że u chorych, u których leczenie metotreksatem i/lub innym konwencjonalnym lekiem modyfikującym przebieg choroby (z glikokortykosteroidami lub bez) okazało się nieskuteczne, należy zastosować biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby, tj. inh bitor TNF, abatacept lub tocilizumab, a w określonych sytuacjach rytuksymab (w skojarzeniu z metotreksatem). Tocilizumab i.v. jest aktualnie finansowany we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Do analiz wnioskodawcy włączono, charakteryzujące się najwyższym poziomem wiarygodności, 1 pierwotne badanie z randomizacją - SUMMACTA, porównujące tocilizumab podawany podskórnym do tocilizumabu podawanym dożylnie. Z wyników analizy skuteczności można wnioskować, iż tocilizumab s.c. jest lekiem o „nie mniejszej” skuteczności w porównaniu do tocilizumabu i.v.</p> <p>Częstość występowania reakcji w miejscu iniekcji ogółem była znamienne wyższa w grupie tocilizumabu s.c. niż tocilizumabu i.v., co jest charakterystyczne dla leków podawanych tą drogą. Wśród pacjentów leczonych tocilizumabem s.c. odnotowano ponadto więcej przypadków zakażeń i zarażeń pasożytniczych, w porównaniu do grupy otrzymującej tocilizumab i.v. W analizie głównej bezpieczeństwa wykazano mniejsze ryzyko wystąpienia zakażeń górnych dróg oddechowych.</p> <p>Ponieważ dożylna postać tocilizumabu dawkowana jest z uwzględnieniem masy ciała pacjenta, koszt leczenia produktem podawanym podskórnym może być wyższy niż produktem podawanym dożylnie. Dlatego, warunkiem stosowania postaci podskórnej jest, aby koszt leczenia tą postacią nie był wyższy, niż produktem dożylnym.</p> <p>Prezes Agencji uważa zaproponowany instrument podziału ryzyka za niewystarczający.</p>
2017 r.	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 59/2017 z dnia 12 czerwca 2017 roku w sprawie oceny leku RoActemra (tocilizumab) we wskazaniu: leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (M 05, M 06), w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) we wskazaniu: leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (M05, M06), w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 - M 05, M 06, M 08)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</p> <p>Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Rada zgłasza uwagi do projektu programu lekowego - konieczność modyfikacji wymagają kryteria wyłączenia z programu w zakresie dotyczącym sekwencyjnego leczenia inhibitorami TNF alfa i tocilizumabu (pkt 4.1 kryteria wyłączenia z programu – zastąpienie zwrotu „albo” zwrotem „i/lub” umożliwiającym sekwencyjne stosowanie tocilizumabu).</p>

<p>idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10: M 05, M 06, M 08)”</p>	<p><i>Uzasadnienie</i></p> <p>Problem zdrowotny, którego dotyczy opinia, był wielokrotnie omawiany na posiedzeniach Rady Konsultacyjnej oraz Rady Przejrzystości. Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) i udostępnianie go pacjentom bezpłatnie w ramach istniejącego programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” jest zgodny z wcześniejszymi sugestiami Rady. Wnioskowana technologia, z jej zastosowaniem w miejsce dożylnego postaci tocilizumabu ma być wprowadzana zgodnie z zapisami programu lekowego z zachowaniem wymagań określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz pod nadzorem wykwalifikowanego personelu medycznego. Realizacja programu znajduje się pod nadzorem Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych. Profil bezpieczeństwa oraz korzyści kliniczne ze stosowania leku w postaci podskórnej są porównywalne jak w przypadku dożylnego stosowania wnioskowanego produktu. Podawanie podskórne leku jest łatwiejsze organizacyjnie, a tym samym korzystniejsze z punktu widzenia ponoszonych kosztów, dzięki czemu rozpatrywany wniosek nie będzie generował dodatkowych kosztów ze strony płatnika publicznego.</p>
<p>Rekomendacja nr 35/2017 z dnia 12 czerwca 2017r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (M 05, M 06), w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”.</p> <p><i>Uzasadnienie rekomendacji</i></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz wyniki analiz farmakoekonomicznych, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego RoActemra we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Przedmiotem analiz farmakoekonomicznych było porównanie stosowania tocilizumabu w formie podskórnej do tocilizumabu w formie wlewu dożylnego u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Wyniki analizy klinicznej pozwalają na wnioskowanie w zakresie równoważności porównywanych technologii. Niemniej jednak należy zwrócić uwagę na wyniki analizy bezpieczeństwa, które wskazują na możliwe częstsze występowanie reakcji w miejscu wkłucia oraz zakażeń pasożytniczych w przypadku stosowania formy podskórnej tocilizumabu. Ponadto należy zwrócić uwagę na ograniczenia analizy związane z oparciem wnioskowania o 1 badanie RCT, którego część wyników odczytywana była z wykresów, co może wpływać na ich precyzję.</p> <p>Przeprowadzona analiza ekonomiczna wskazuje, że stosowanie podskórnej formy tocilizumabu jest tańsze od wlewu dożylnego o ok. 20 tys. PLN w wariantcie bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka. Niemniej jednak kluczowym parametrem w modelu, który może mieć wpływ na wielkość różnicy w kosztach jest waga pacjenta, która, zgodnie z oszacowaniami Agencji nie powinna być mniejsza niż 50 kg, aby tocilizumab s.c. był tańszy.</p> <p>W ramach analizy wpływu na budżet wskazano, że objęcie wnioskowanej technologii medycznej refundacją generować może oszczędności na poziomie powyżej 2 mln PLN rocznie (w wariantcie bez RSS). Istotne są przy tym założenia dotyczące liczby pacjentów, które w ramach analizy wydają się być założeniami konserwatywnymi i mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych oszczędności dla płatnika publicznego.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

<p>Proponowana cena zbytu netto</p>	<p>RoActemra s.c. 162 mg – ██████████ RoActemra i.v. 80 mg – ██████████ RoActemra i.v. 200 mg – ██████████ RoActemra i.v. 400 mg – ██████████</p>
<p>Kategoria dostępności refundacyjnej</p>	<p>Program lekowy</p>
<p>Poziom odpłatności</p>	<p>Bezpłatnie</p>
<p>Grupa limitowa</p>	<p>Istniejąca grupa limitowa 1106.0, Tocilizumab</p>

Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[Redacted content]
---	--------------------

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie (wyciąg z uzgodnionego projektu programu lekowego)

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” w leczeniu pacjentów z <u>umiarkowaną aktywnością choroby</u>
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>1. Kryteria kwalifikacji:</p> <p>1) Podczas pierwszej kwalifikacji do programu oraz gdy jest to wskazane w opisie programu, udział pacjenta w programie wymaga uzyskania akceptacji za pośrednictwem aplikacji SMPT przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Do czasu aktualizacji aplikacji SMPT, dopuszcza się udział pacjenta w programie na podstawie akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, uzyskanej w inny sposób niż za pośrednictwem aplikacji SMPT. Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody Zespołu, o którym mowa powyżej.</p> <p>2) Do terapii inhibitorem TNF alfa albo tocilizumabem kwalifikuje się pacjentów z rozpoznaniem RZS, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, takimi jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz leki antymalaryczne, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 4 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej):</p> <p style="margin-left: 20px;">a) z dużą aktywnością choroby, udokumentowaną w trakcie dwóch badań lekarskich w odstępie 1-3 miesięcy. Dużą aktywność choroby stwierdza się, gdy jest spełnione jedno z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wartość DAS 28 – większa niż 5,1 albo - wartość DAS – większa niż 3,7 a bo - wartość SDAI – większa niż 26 lub <p style="margin-left: 20px;">b) z innymi postaciami RZS, niezależnie od wartości DAS 28, DAS, SDAI, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> - z postacią uogólnioną (Zespół Still’a u dorosłych) lub - z RZS z wtórną amyloidozą lub - z RZS z towarzyszącym zapaleniem naczyń. <p>3) <u>Do terapii tocilizumabem kwalifikują się ponadto pacjenci z rozpoznaniem RZS z umiarkowaną aktywnością choroby (zgodnie z DAS28 lub DAS lub SDAI), u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, takimi jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz leki antymalaryczne, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 4 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej). Umiarkowana aktywność choroby musi być udokumentowana w trakcie dwóch badań lekarskich w odstępie 1-3 miesięcy.</u></p> <p>4) Do terapii inhibitorem TNF alfa kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 pkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>a) jednym lub dwoma inhibitorami TNF alfa lub tocilizumabem, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub - wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub - stwierdzono brak a bo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). <p>Zastosowanie trzeciego inhibitora TNF alfa w programach lekowych dotyczących leczenia RZS możliwe jest tylko i wyłącznie w przypadku, kiedy przyczyną odstawienia pierwszego</p>

	<p>i/lub drugiego leku z tej grupy u danego pacjenta były objawy nietolerancji i/lub działania niepożądane, których w opinii lekarza prowadzącego na podstawie dostępnej wiedzy medycznej można uniknąć stosując inny lek z grupy inhibitorów TNF alfa.</p> <p>b) rytuksymabem, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub – wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub – stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). <p>Kwalifikacja do terapii inhibitorem TNF alfa po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po upływie 6 miesięcy od podania ostatniej dawki rytuksymabu z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści.</p> <p>5) Do terapii tocilizumabem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub – wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub – stwierdzono brak a bo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS); <p>b) rytuksymabem, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub – wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub – stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). <p>Kwalifikacja do terapii tocilizumabem po wcześniejszym leczeniu rytuksymabem jest możliwa dopiero po upływie 6 miesięcy od podania ostatniej dawki rytuksymabu z uwzględnieniem potencjalnego ryzyka i korzyści.</p> <p>6) Do terapii rytuksymabem kwalifikują się, bez konieczności spełnienia kryterium pkt 1 ppkt 2a) części dotyczącej RZS niniejszego programu, pacjenci poddani leczeniu RZS w ramach programów lekowych:</p> <p>a) jednym, dwoma lub trzema inhibitorami TNF alfa lub tocilizumabem, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub – wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub – stwierdzono brak a bo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w programach lekowych dotyczących leczenia RZS). <p>7) W ramach programów lekowych dotyczących leczenia RZS nie jest możliwe zastosowanie więcej niż pięciu leków biologicznych, w tym nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa w przypadku ich nieskuteczności oraz więcej niż trzech inhibitorów TNF alfa, jeśli przyczyną odstawienia przynajmniej jednego z nich była nietolerancja lub działania niepożądane.</p> <p>8) W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.</p> <p>9) Kwalifikacja pacjenta do drugiego leku i kolejnych w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem programu.</p> <p>10) W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną.</p> <p>11) W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie biologiczne.</p>
<p>Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie</p>	<p>2. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie: Przeciwwskazania do udziału w programie wynikają z przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystykach Produktów Leczniczych poszczególnych substancji czynnych ujętych w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR.</p>
<p>Określenie czasu leczenia w programie</p>	<p>3. Czas leczenia w programie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie. 2) Czas leczenia daną substancją czynną w ramach programu przy pierwszym podawaniu leku biologicznego nie może być dłuższy niż 18 miesięcy, z zastrzeżeniem pkt 5 ppkt 1 w części dotyczącej RZS niniejszego programu.

	<p>3) W przypadku czasowej przerwy w leczeniu daną substancją czynną dłuższej niż miesiąc z przyczyn uzasadnionych klinicznie, czas leczenia i schemat monitorowania ulega wydłużeniu o okres przerwy w podawaniu leku.</p> <p>4) Ograniczenie czasu leczenia w programie wynikające z pkt 3 ppkt 2 oraz pkt 4 ppkt 4 nie dotyczy pacjentów leczonych rytuksymabem z uwagi na inny schemat podawania leku i oceny skuteczności, które zostały określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz rekomendacjach EULAR.</p>
<p>Kryteria wyłączenia z programu:</p>	<p>4. Kryteria wyłączenia z programu:</p> <p>1) nie stwierdzenie po 3 miesiącach (± 14 dni) od pierwszego podania inhibitora TNF alfa albo tocilizumabu osiągnięcia co najmniej umiarkowanej aktywności choroby mierzonej wskaźnikiem DAS 28 $\leq 5,1$ albo DAS $\leq 3,7$, albo SDAI ≤ 26;</p> <p>2) nie stwierdzenie po 6 miesiącach (± 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej leku biologicznego osiągnięcia remisji lub niskiej aktywności choroby, gdy osiągnięcie w tym czasie remisji nie jest możliwe. Miernikiem niskiej aktywności choroby jest DAS 28 $\leq 3,2$ albo DAS $\leq 2,4$, a bo SDAI ≤ 11. Miernikiem remisji jest wartość DAS 28 $\leq 2,6$ albo DAS $\leq 1,6$, albo SDAI $\leq 3,3$;</p> <p>3) <u>w przypadku chorych z umiarkowaną aktywnością choroby kwalifikowanych do terapii – nie stwierdzenie po 3 miesiącach (± 14 dni) od pierwszego podania tocilizumabu zmniejszenia wartości wskaźnika DAS28 o co najmniej 0,6 a po 6 miesiącach (± 28 dni) od pierwszego podania tocilizumabu nie osiągnięcia remisji lub niskiej aktywności choroby, gdy osiągnięcie w tym czasie remisji nie jest możliwe. Miernikiem niskiej aktywności choroby jest DAS 28 $\leq 3,2$ albo DAS $\leq 2,4$, albo SDAI ≤ 11. Miernikiem remisji jest wartość DAS 28 $\leq 2,6$ albo DAS $\leq 1,6$, albo SDAI $\leq 3,3$;</u></p> <p>4) utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie, tj.: stwierdzenie w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących zaostrzenia tak, że pacjent przestaje spełniać kryteria remisji lub niskiej aktywności choroby, jeżeli uzyskanie remisji nie było możliwe;</p> <p>5) utrzymywanie się przez okres 12-15 miesięcy remisji lub niskiej aktywności choroby - jeżeli uzyskanie remisji nie było możliwe w ciągu pierwszych sześciu miesięcy terapii daną substancją czynną przy jej pierwszym podawaniu;</p> <p>6) wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego oraz zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym prowadzona jest terapia, są przeciwwskazaniami do leczenia daną substancją czynną;</p> <p>7) jeśli u chorego zaprzestano podawania leków z grupy inhibitorów TNF alfa lub tocilizumabu z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby lub remisji i doszło u niego do nawrotu aktywnej choroby w okresie poniżej 12 tygodni, wtedy decyzja o długości leczenia, dawkowaniu i częstotliwości podawania leku biologicznego po nawrocie i ponownym uzyskaniu niskiej aktywności choroby lub remisji, należy do lekarza prowadzącego;</p> <p>8) lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku nieuzyskania przez chorego niskiej aktywności choroby zgodnie z pkt 4 ppkt 2, szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby i/lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku braku uzyskania niskiej aktywności choroby po 6 miesiącach terapii nie jest możliwe.</p>
<p>Kryteria ponownego włączenia do programu</p>	<p>5. Kryteria ponownego włączenia do programu:</p> <p>1) Pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej leku biologicznego zastosowanej zgodnie z zapisami programu z powodu uzyskania remisji lub niskiej aktywności choroby i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby, jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji.</p> <p>2) Nawrót aktywnej choroby stwierdza się gdy, w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia substancji czynnej leku biologicznego, nastąpił wzrost wartości:</p> <p>a) DAS 28 o więcej niż 1,2, tak że jego wartość jest większa niż 3,2 a bo</p> <p>b) DAS o więcej niż 1,2, tak że jego wartość jest większa niż 2,4 albo</p> <p>c) SDAI o więcej niż 5, tak że jego wartość jest większa niż 11.</p> <p>3) Pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie wywołało co najmniej niską aktywność choroby.</p> <p>4) Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta.</p>
<p>Dawkowanie</p>	<p>Dawkowanie:</p> <p>1) Inhibitory TNF alfa, tocilizumab i rytuksymab należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR.</p> <p>2) Zmiana postaci doustnej tocilizumabu na podskórną może być przeprowadzona wyłącznie zgodnie z wymaganiami określonymi w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz pod nadzorem wykwalifikowanego personelu medycznego.</p> <p>3) Powyższe leki podaje się z metotreksatem (w postaci doustnej lub podskórnej) w skutecznej klinicznie i tolerowanej przez chorego dawce, chyba, że występują przeciwwskazania do</p>

	<p>stosowania metotreksatu.</p> <p>W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu należy rozważyć podawanie adalimumabu, certolizumabu pegol, etanerceptu oraz tocilizumabu łącznie z sulfasalazyną lub leflunomidem w obowiązujących dawkach. <u>W przypadku braku możliwości stosowania leczenia biologicznego łącznie z metotreksatem preferowanym lekiem biologicznym jest tocilizumab.</u></p>
Badania przy kwalifikacji	<p>Badania przy pierwszej kwalifikacji do programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) czynnik reumatoidalny w surowicy lub aCCP – kiedykolwiek w przeszłości; 2) próba tuberkulinowa lub test Quantiferon; 3) obecność antygenu HBs; 4) przeciwciała anti-HCV, a w przypadku pozytywnego wyniku – oznaczenie PCR HCV metodą ilościową; 5) antygen wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo); 6) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 6 miesięcy przed kwalifikacją); 7) EKG z opisem. <p>Badania przy pierwszej, albo kolejnych kwalifikacjach do programu, jeżeli badanie było wykonane wcześniej niż 1 miesiąc (± 14 dni) przed kwalifikacją:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi, a w przypadku pacjentów kwalifikowanych do leczenia tocilizumabem - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych; 2) płytki krwi (PLT); 3) odczyn Biernackiego (OB); 4) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); 5) stężenie kreatyniny w surowicy; 6) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 7) aminotransferaza alaninowa (AIAT); 8) badanie ogólne moczu (do decyzji lekarza); 9) stężenie immunoglobulin G i M w surowicy - u pacjentów kwalifikowanych do leczenia rytuksymabem; 10) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów - u pacjentów kwalifikowanych do leczenia tocilizumabem.
Monitorowanie leczenia	<p>Monitorowanie leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Monitorowanie terapii inhibitorem TNF alfa lub tocilizumabem - po 90 dniach (± 14 dni) i 180 dniach (± 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej należy wykonać: <ol style="list-style-type: none"> a) morfologię krwi, a w przypadku pacjentów leczonych tocilizumabem - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych; b) płytki krwi (PLT); c) odczyn Biernackiego (OB); d) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); e) stężenie kreatyniny w surowicy; f) AspAT i AIAT; g) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów - u pacjentów leczonych tocilizumabem <p>oraz obliczyć wartość wskaźnika DAS 28 lub DAS lub SDAI, a także dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii.</p> <p>Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (± 28 dni).</p> 2) Monitorowanie terapii rytuksymabem - po 180 dniach (± 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej leku biologicznego należy wykonać: <ol style="list-style-type: none"> a) morfologię krwi; b) odczyn Biernackiego (OB); c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); d) stężenie kreatyniny w surowicy; e) AspAT i AIAT; f) stężenie immunoglobulin G i M w surowicy <p>oraz obliczyć wartość wskaźnika DAS 28 lub DAS lub SDAI, a także dokonać oceny skuteczności leczenia.</p> <p>Jeżeli terapia jest powtarzana powyższe powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (± 28 dni) od ponownego podania leku.</p>

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktów leczniczych RoActemra (tocilizumab) we wskazaniu węższym niż zarejestrowane (zawężenie populacji wynika z kryteriów włączenia i wyłączenia z wnioskowanego programu lekowego).

Uwagi do proponowanego programu lekowego przedstawiono w Rozdziale 8.

Agencja nie ma zastrzeżeń co do kategorii refundacyjnej, przynależności do grupy limitowej, poziomu odpłatności oraz struktury zaproponowanego RSS.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

ICD-10: M05 (sero-dodatnie reumatoidalne zapalenie stawów), M06 (inne reumatoidalne zapalenie stawów)

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS, gościec) jest przewlekłą chorobą układową tkanki łącznej o podłożu immunologicznym. Charakteryzuje się nieswoistym zapaleniem symetrycznym stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych. Prowadzi ona do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci. W zależności od obecności lub braku autoprzeciwciał w surowicy (RF) wyróżnia się serologicznie dodatni lub ujemny RZS [Gajewski 2017].

Choroba Still'a to rzadka postać młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów przebiegająca z gorączką, osutką, powiększeniem węzłów chłonnych i śledziony oraz zapaleniem błon surowiczych i wielu narządów [Gajewski 2017].

Powikłaniem RZS może być amyloidoza (skrobawica), polegająca na pozakomórkowym odkładaniu się amyloidu (biologicznie nieaktywne białko) czy wtórne zapalenie naczyń [Puszczewicz 2012].

Epidemiologia

Częstość występowania RZS wynosi 0,3-1,5% w populacji ogólnej; w Europie 0,8% w populacji dorosłych. Szczyt zachorowalności przypada na 4. i 5. dekadę życia. Kobiety chorują 3 razy częściej niż mężczyźni [Gajewski 2017]. W Polsce częstość występowania RZS wynosi 0,9% (95% CI: 0,6-1,2%), w tym u kobiet 1,06% i 0,74% u mężczyzn [PPZ 2016].

Roczny współczynnik zachorowalności na chorobę Still'a u dorosłych wynosi w przeliczeniu na 100 000 osób – od 0,16 (zachodnie rejony Francji) do 0,4 (północna Norwegia), natomiast współczynnik chorobowości wynosi od 1 do 34 przypadków na 1 milion osób. Brak danych dla populacji polskiej [Castaneda 2016].

W Europie współczynnik zachorowalności na amyloidozę wynosi 5-20% chorych z RZS (najwyższy wskaźnik stwierdzono w Finlandii). Natomiast współczynnik chorobowości dla krajów zachodnich wynosi 0,5-0,86%. Brak danych dla populacji polskiej [Kuroda 2017].

W USA zapalenie naczyń występuje u około 15-33 osób na 1 000 chorych z RZS. Brak danych dla populacji polskiej [Bartels 2009].

Przebieg naturalny i rokowanie

Przebieg RZS bywa różny pod względem dynamiki, postępu zmian destrukcyjnych i czasu, w jakim dochodzi do niepełnosprawności. U ok 70% chorych obserwuje się przebieg postępujący z okresami zaostrzeń i względnych remisji, lecz ze stale postępującą destrukcją stawów. U ok 15% chorych przebieg jest łagodny, z umiarkowaną aktywnością choroby, zajęciem kilku stawów i ich wolno postępującą destrukcją. U ok 10% chorych remisje są długotrwałe, nawet kilkuletnie. Bardzo rzadko przebieg jest epizodyczny lub samoograniczający się.

Dane historyczne wskazują, że u >70% chorych z czynnym seropozytywnym RZS zajmującym wiele stawów w ciągu 2 lat od początku choroby dochodzi do uszkodzenia stawów. Dotychczas prawie co 4. chory wymagał wszczęcia endoprotezy dużego stawu. Po 5 latach trwania choroby zdolność do pracy traciło ok 50%, a po 10 latach – blisko 100%. Przewiduje się, że strategie wczesnego rozpoznania i intensywnego leczenia zmierzającego do osiągnięcia remisji poprawią te wskaźniki, ponieważ to pierwsze 2 lata choroby mają największy wpływ na rozwój niesprawności.

Chorzy żyją ok 7 lat krócej w porównaniu z populacją ogólną, głównie z powodu częstszego i wcześniejszego występowania chorób układu sercowo-naczyniowego (RZS przyspiesza rozwój miażdżycy), które stanowią najczęstszą przyczynę zgonu [Gajewski 2017]. W przebiegu RZS może dojść do uszkodzenia narządów wewnętrznych (m.in. nerek, serca, płuc i narządu wzroku) oraz zakażeń (4-krotnie częściej dochodzi do zakażeń gruźlicą, a 2-krotnie częściej do zakażenia półpaścem). Zwiększa się również ryzyko wystąpienia choroby limfoproliferacyjnej i depresji [PPZ 2016].

Do niekorzystnych czynników rokowniczych zalicza się: starszy wiek, płeć męską, utrzymującą się dużą aktywność RZS i/lub wysokie wskaźniki stanu zapalnego, obecność RF/ACPA i uszkodzenie stawów. RZS, w sposób niezależny od leczenia immunosupresyjnego, łączy się ze zwiększonym ryzykiem nowotworów, zwłaszcza chłoniaków i białaczek (2-3-krotnie częściej).

W okresie nasilenia choroby chory może wymagać odpoczynku, zwolnienia chorobowego z pracy, zmiany wykonywanej pracy lub całkowicie jej zaniechania. W miarę postępu zmian destrukcyjnych w stawach chory ma coraz większe trudności w wykonywaniu codziennych czynności, np. samoobsługa, chodzenie [Gajewski 2017].

Na początku choroby Stilla u dorosłych zapalenie wielu stawów, a także dużych stawów (ramienny, biodrowy) wiąże się ze złym rokowaniem i skłonnością do przejścia w stan przewlekły. 5 lat przeżywa 90-95% chorych. Przyczyna zgonu to najczęściej zakażenie, niewydolność wątroby, amyloidoza (do 30% chorych), niewydolność oddechowa, niewydolność serca, DIC. Nie ma dowodów na to, że choroba Stilla sprzyja rozwojowi nowotworów limfoproliferacyjnych [Gajewski 2017].

Amyloidoza jest niebezpiecznym, zagrażającym życiu powikłaniem przewlekłych chorób reumatycznych prowadzącym do zwiększonej śmiertelności (z powodu infekcji, niewydolności nerek). Zapalenie naczyń jest rzadkim, ale poważnym powikłaniem RZS, prowadzącym do niedokrwienia różnych narządów wewnętrznych; może się również pojawić owrzodzenie opuszek palców i skóry [Puszczewicz 2012].

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane ekspertów

Wystąpiono o opinię do 3 ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA otrzymano opinię od dwóch ekspertów. 1 opinia nie została dopuszczona do dalszych prac analitycznych, z powodu konfliktu interesu.

Szczegóły opinii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Liczebność populacji wnioskowanej na podstawie opinii ekspertów

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których <u>oceniana technologia</u> byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Samborski – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii				
Dorośli chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów o <u>umiarkowanej i ciężkiej aktywności</u> *	30-35 tys.	2-3 tys.	3-4 tys.	Szacunki własne
Dorośli chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów o <u>umiarkowanej aktywności</u> *	15-20 tys.	1-1,5 tys.	1-2 tys.	Szacunki własne

* u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej)

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia najbardziej aktualnych wytycznych praktyki klinicznej:

- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>)
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<http://kce.fgov.be/search/node/>)
- Agency for Health Research and Quality (<http://www.ahrq.gov/>)
- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (PTR) (<http://www.reumatologia.ptr.net.pl/>)
- European League Against Rheumatism (EULAR) (<https://www.eular.org/>)
- American College of Rheumatology (ACR) (<https://www.rheumatology.org/>)
- portal Termedia <https://www.termedia.pl/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono 10.09.2019 r. Przedstawiono informacje z wytycznych zgodnie z wnioskowanym programem lekowym (tj. leczenie po niepowodzeniu lekami z grupy DMARD lub lekami immunosupresyjnymi)

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje	
EULAR 2016 (Europa)	Jeżeli zastosowanie pierwszego csDMARD nie pozwoliło na osiągnięcie celu terapeutycznego, a są obecne czynniki złej prognozy* powinno się rozważyć dodanie bdDMARD[^] lub tsDMARD (poziom dowodów: 1b, siła rekomendacji: A); aktualna praktyka wskazuje, aby zacząć od bdDMARD (poziom dowodów: 5, siła rekomendacji: D). W przypadku braku obecności czynników złej prognozy powinno się rozważyć inne csDMARDs (poziom dowodów: 5, siła rekomendacji: D).	
	<p>[^]dostępne obecnie bdDMARD obejmują: inh bitory czynnik martwicy nowotworów (TNF) (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab i inflixymab); abatacept (inhibitor kostymulacji); blokery/antagonista receptora IL-6 (tocilizumab, ale w przyszłości również: sarilumab, klzalizumab i sirukumab); rytuksymab (przeciwciało monoklonalne przeciw komórkom B).</p> <table border="0"> <tr> <td> <p><u>Siła dowodów:</u> 1a – dowody pochodzące z metaanaliz randomizowanych badań klinicznych 1b – dowody pochodzące z co najmniej 1 randomizowanego badania klinicznego 2b – dowody pochodzące z co najmniej 1 quasi-eksperymentalnego badania klinicznego 4 – dowody pochodzące z raportów lub opinii ekspertów i/lub praktyki klinicznej autorytetów w danej dziedzinie 5 – (nie podano objaśnienia dla tego poziomu siły dowodów)</p> </td> <td> <p><u>Poziom rekomendacji:</u> A – rekomendacja oparta na dowodach o sile 1 B – rekomendacja oparta na dowodach o sile 2 lub ekstrapolacja rekomendacji opartej na dowodach o sile 1 C – rekomendacja oparta na dowodach o sile 3 lub ekstrapolacja rekomendacji opartej na dowodach o sile 1 lub 2 D – rekomendacja oparta na dowodach o sile 4 lub ekstrapolacja rekomendacji opartej na dowodach o sile 2 lub 3</p> </td> </tr> </table>	<p><u>Siła dowodów:</u> 1a – dowody pochodzące z metaanaliz randomizowanych badań klinicznych 1b – dowody pochodzące z co najmniej 1 randomizowanego badania klinicznego 2b – dowody pochodzące z co najmniej 1 quasi-eksperymentalnego badania klinicznego 4 – dowody pochodzące z raportów lub opinii ekspertów i/lub praktyki klinicznej autorytetów w danej dziedzinie 5 – (nie podano objaśnienia dla tego poziomu siły dowodów)</p>
<p><u>Siła dowodów:</u> 1a – dowody pochodzące z metaanaliz randomizowanych badań klinicznych 1b – dowody pochodzące z co najmniej 1 randomizowanego badania klinicznego 2b – dowody pochodzące z co najmniej 1 quasi-eksperymentalnego badania klinicznego 4 – dowody pochodzące z raportów lub opinii ekspertów i/lub praktyki klinicznej autorytetów w danej dziedzinie 5 – (nie podano objaśnienia dla tego poziomu siły dowodów)</p>	<p><u>Poziom rekomendacji:</u> A – rekomendacja oparta na dowodach o sile 1 B – rekomendacja oparta na dowodach o sile 2 lub ekstrapolacja rekomendacji opartej na dowodach o sile 1 C – rekomendacja oparta na dowodach o sile 3 lub ekstrapolacja rekomendacji opartej na dowodach o sile 1 lub 2 D – rekomendacja oparta na dowodach o sile 4 lub ekstrapolacja rekomendacji opartej na dowodach o sile 2 lub 3</p>	
ACR 2015 (USA)	<p>We wczesnym RZS (objawy choroby trwają < 6 miesięcy), jeżeli umiarkowana lub ciężka aktywność choroby utrzymuje się pomimo monoterapii csDMARD (z lub bez glikokortykosteroidów) powinno się zastosować skojarzenie csDMARDs lub inhibitor TNF-α, lub inny lek biologiczny^{^^} (z lub bez metotreksatem) bardziej niż kontynuowanie monoterapii csDMARD (poziom dowodów: niski, rekomendacja: silna). Jeżeli aktywność choroby pozostaje umiarkowana do ciężkiej, pomimo csDMARDs zaleca się zastosowanie monoterapii inhibitorem TNF-α (nad monoterapią tofacytyn b) lub inhibitora TNF-α z metotreksatem (nad tofacytynibem z metotreksatem) (poziom dowodów: niski, rekomendacja: warunkowa).</p> <p>W ustalonym RZS (objawy choroby trwają \geq 6 miesięcy lub są spełnione kryteria określone przez ACR 1987 r.), jeżeli umiarkowana lub ciężka aktywność choroby utrzymuje się pomimo monoterapii csDMARD powinno się zastosować csDMARDs lub dodać inhibitor TNF-α, lub inny lek biologiczny^{^^} lub tofacytyn b (z lub bez metotreksatem, zalecane stosowanie z metotreksatem jeśli jest to możliwe) bardziej niż kontynuowanie samej monoterapii csDMARD (poziom dowodów: bardzo niski-umiarkowany, rekomendacja: silna).</p> <p>^{^^} inny lek biologiczny tj. abatacept, rytuksymab lub tocilizumab</p>	

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Poziom rekomendacji:</u> Silna – w oparciu o pewną opinię panelu ekspertów w ocenie oczekiwanych efektów przewyższających niepożądane skutki (rekomendacja odpowiednia dla znaczącej większości chorych, nieodpowiednia jedynie dla niewielkiej części chorych) Warunkowa – ocena oczekiwanych efektów prawdopodobnie przewyższa skutki niepożądane (rekomendacja odpowiednia dla większej części chorych, może być nieodpowiednia dla niektórych chorych)</p>
Polskie zalecenia 2012 ⁹	<p>Jeśli cel leczenia nie został osiągnięty po zastosowaniu pierwszego DMARD, a u pacjenta występują czynniki złej prognozy (wysokie miana autoanticiał RF i/lub ACPA, duża aktywność choroby, wczesne nadżerki stawowe), należy rozważyć dodanie biologicznego DMARD^{^^}, jeśli te czynniki nie występują – zmianę dotychczas stosowanego syntetycznego DMARD na inny lek z tej grupy. Można zastosować w skojarzeniu 2 (lub więcej) syntetyczne DMARD.</p> <p>U chorych, u których odpowiedź na leczenie MTX i/lub innymi syntetycznymi DMARD w połączeniu z GKS albo bez GKS jest niedostateczna, powinno się rozpocząć leczenie biologicznym DMARD. Aby zwiększyć skuteczność, inhibitor czynnika martwicy nowotworu (TNF) powinien być stosowany w skojarzeniu z MTX lub innym DMARD, jeśli MTX jest przeciwwskazany. Adalimumab, etanercept i tocilizumab mogą być wyjątkowo stosowane w monoterapii.</p> <hr/> <p>^{^^} biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby zarejestrowane do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów: inhibitory TNF (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab) oraz leki biologiczne o innym mechanizmie działania (abatacept, rytuksymab, tocilizumab)</p>

* czynniki złej prognozy (tj. aktywność choroby umiarkowana do ciężkiej wg złożonych punktów końcowych, niepowodzenie ≥ 2 csDMARDs, wysoki poziom reaktantu ostrej fazy, duża liczba obrzękniętych stawów, obecność czynnika RF i/lub ACPA, obecność wczesnych erozji)

DMARD – leki modyfikujące przebieg choroby, **bDMARD** – biologiczne DMARD, **csDMARD** – syntetyczne klasyczne (konwencjonalne) DMARD, **tsDMARD** – syntetyczne ukierunkowane na cel DMARD, **MTX** – metotreksat, **RF** – czynnik reumatoidalny (rheumatoid factor), **ACPA** – przeciwciała przeciw cytrulinowanemu peptydowi

Odnaleziono 3 wytyczne kliniczne, które zalecały stosowanie **leków biologicznych** (w tym antagonisty receptora interleukiny 6 – tj. **tocilizumab**) w leczeniu RZS. W wytycznych europejskich i polskich stosowanie leków biologicznych zalecano po niepowodzeniu co najmniej 1 csDMARD i przy obecności czynników złej prognozy (np. umiarkowanej aktywności choroby, czy niepowodzeniu ≥ 2 csDMARDs). W amerykańskich wytycznych tocilizumab (oraz inne leki biologiczne) rekomendowano w umiarkowanej do ciężkiej aktywności choroby, także po niepowodzeniu 1 csDMARD.

⁹ Zamieszczone polskie zalecenia terapeutyczne, zostały stworzone na podstawie wytycznych EULAR z 2010 roku, które uległy aktualizacji w 2016 roku. W związku z tym, należy pamiętać o ograniczonej aktualności polskich zaleceń. Na stronie Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego odnaleziono uchwałę z dnia 8 lutego 2017 roku, w której wskazano, iż organizacja ta przystępuje do przygotowania nowych rekomendacji diagnostyczno-terapeutycznych w określonych, powszechnie występujących chorobach reumatycznych: www.reumatologia.ptn.net.pl/?uchwala-zarzadu-glownego-polskiego-towarzystwa-reumatologicznego-z-dnia-8-lutego-2017-r.238

3.4.3. Opinie ekspertów klinicznych

Dane ekspertów

Wystąpiono o opinię do 3 ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA otrzymano opinię od dwóch ekspertów. 1 opinia nie została dopuszczona do dalszych prac analitycznych, z powodu konfliktu interesu.

Szczegóły opinii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Technologie opcjonalne na podstawie opinii ekspertów

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Komentarz eksperta
Prof. dr hab. n. med. Włodzimierz Samborski – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii	
„Metotreksat”	„Leki powszechnie stosowane od dziesięcioleci”
„Leflunomid”	
„Sulfasalazyna”	
„Chlorochina”	

3.5. Refundowane technologie medyczne

Obwieszczenie MZ

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2019.65), obecnie w Polsce są w ramach programu lekowego B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” finansowane ze środków publicznych w leczeniu RZS są:

- adalimumab;
- baricytynib;
- certolizumab pegol;
- etanercept;
- golimumab;
- infliksymab;
- tocilizumab;
- tofacytynib;
- rytuksymab.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

	Komparator	Komentarz wnioskodawcy*	Komentarz analityków Agencji
Komparatory uwzględnione przez wnioskodawcę*	csDMARDs <i>Finansowane:</i> Metotreksat, Leflunomid, Sulfasalazyna, Chlorochina, Cyklosporyna, Azatiopryna <i>Niefinansowane:</i> Hydroksychlorochina, Sole złota	<ul style="list-style-type: none"> - rekomendowane przez wytyczne praktyki klinicznej - praktyka kliniczna w Polsce - cyklosporyna i azatiopryna finansowane są wyłącznie w leczeniu ciężkiego RZS 	Wybór zasadny.
	bDMARDs <i>Finansowane:</i> Adalimumab**, Certolizumab pegol, Etanercept, Tocilizumab, Golimumab, Infliksymab, Rytuksymab <i>Niefinansowane:</i> Abatacept, Sarilumab	<ul style="list-style-type: none"> - rekomendowane przez wytyczne praktyki klinicznej - praktyka kliniczna w Polsce - refundowane u pacjentów z wysoką aktywnością RZS 	Bez uwag.
Komparatory odrzucone przez wnioskodawcę*	tsDMARDs <i>Niefinansowane:</i> Tofacytylib, Barycetylib	<ul style="list-style-type: none"> - rekomendowane przez wytyczne praktyki klinicznej - niefinansowane w Polsce 	Weszły do refundacji 1 września 2019 r.

* opracowanie własne wnioskodawcy na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 27 czerwca 2019 r. oraz strony internetowej <http://pharmindeks.pl/index.php>

** „adalimumab uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT w odniesieniu do rozszerzenia populacji w ramach istniejącego Programu Lekowego dotyczącego leczenia RZS i MIZS o przebiegu agresywnym o populację u umiarkowanej aktywności choroby”

DMARD – leki modyfikujące przebieg choroby

W analizie wnioskodawcy stwierdzono, że „komparatorami dla tocilizumabu (stosowanego w skojarzeniu z metotreksatem a w przypadku występowania przeciwwskazań w skojarzeniu z sulfasalazyną lub leflunomidem) w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii, co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem), stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną i finansowanymi w Polsce, powinny być klasyczne (niebiologiczne) leki modyfikujące przebieg choroby tj. metotreksat, sulfasalazyna, leflunomid i chlorochina”.

Ze względu na pozytywną rekomendację uzyskaną przez adalimumab w populacji chorych na RZS o umiarkowanej aktywności choroby, adalimumab także został rozważony przez wnioskodawcę jako dodatkowy komparator dla tocilizumabu.

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

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>Dorośli chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów o <u>umiarkowanej aktywności</u>, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej).</p> <p>Do analizy włączano jedynie badania, w których wyszczególniono dane dla chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, tj. chorych, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wartość DAS28 wynosi $>3,2$ ale $\leq 5,1$ albo; - wartość DAS wynosi $>2,4$ ale $\leq 3,7$ albo; - wartość SDAI wynosi $>11,0$ ale $\leq 26,0$. <p>Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja obejmuje jedynie chorych uprzednio nieleczonych inhibitorami TNF-alfa, tocilizumabem i rytuksymabem.</p> <p>Komentarz wnioskodawcy: w przypadku, gdy nie zostaną odnalezione randomizowane badania kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej interwencji względem wybranych komparatorów w populacji chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o <u>umiarkowanej aktywności</u>, u których nastąpiło niepowodzenie terapii, co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby / lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem), do analizy włączane będą także <u>randomizowane badania kliniczne porównujące bezpośrednio</u> skuteczność i bezpieczeństwo TOC względem wybranego komparatora, u chorych na RZS o <u>aktywności umiarkowanej do ciężkiej</u>.</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. chorzy na łuszczycę.	Bez uwag
Interwencja	<p>Tocilizumab. Dawkowanie zgodnie z ChPL RoActemra.</p> <p>Zgodnie z zapisami aktualnego <i>programu lekowego</i> TOC podaje się w skojarzeniu z metotreksatem (w postaci doustnej lub podskórnej). W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu należy rozważyć podawanie tocilizumabu łącznie z sulfasalazyną lub leflunomidem w obowiązujących dawkach.</p>	Inna niż wymieniona.	Bez uwag
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> - csDMARD (ang. <i>conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs</i> – konwencjonalne, syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby) tj. metotreksat, sulfasalazyna, leflunomid i chlorochina (stosowane w monoterapii lub w terapii skojarzonej z innymi csDMARD); - adalimumab (ADA). <p>Komentarz wnioskodawcy: Wspomagająco u chorych mogą być stosowane GKS (gl kortykosteroidy), niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub leki p/bólowe.</p>	Niezgodny z założeniami.	Bez uwag
	<p>Dowolny komparator.</p> <p>W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator, włączane będą badania randomizowane z dowolnym</p>	n/d	

	komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego). Komentarz wnioskodawcy: nie dotyczy badań włączanych dla populacji chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej.		
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: - ocena odpowiedzi na leczenie (na podstawie kryteriów ACR (ang. <i>American College of Rheumatology</i> – Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne) oraz wskaźnika DAS28); - profil bezpieczeństwa (np. zgony, działania i zdarzenia niepożądane, w szczególności występowanie zakażeń, nowotworów złośliwych, reakcji alergicznych, zaburzeń neurologicznych).	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp. lub niezgodne z założonymi.	Bez uwag
Typ badań (metodyka)	Badania eksperymentalne oraz obserwacyjne z grupą kontrolną. Komentarz wnioskodawcy: w przypadku braku takich badań dla populacji chorych z umiarkowanym RZS, do analizy będą włączane badania bez grupy kontrolnej.	Badania wtórne, opracowania poglądowe, opisy przypadków.	Bez uwag
	Badania przeprowadzone z udziałem co najmniej 10 chorych z populacji docelowej w grupie (zarówno badania z grupą kontrolną, jak i badania jednoramienne).		Bez uwag
Inne	Publikacje pełnotekstowe w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.	Bez uwag

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Wnioskodawca przeszukał (data ostatniego przeszukania: 17.07.2019 r.) następujące bazy danych pod kątem badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA):

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library,
- dodatkowo przeszukano:
 - bazę CRD (Centre for Reviews and Dissemination),
 - stronę internetową ADRReports,
 - stronę internetową EMA,
 - stronę internetową FDA,
 - stronę internetową URPLW MiPB,
 - stronę internetową WHO UMC,
 - stronę internetową The U.S. National Institutes of Health,
 - stronę internetową EU Clinical Trials Register.

W opinii Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 3 402 publikacje w formie tytułów i abstraktów. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono łącznie 29 publikacji/rekordów.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku wyszukiwania wnioskodawca do analizy klinicznej włączył ogółem 11 badań (17 publikacji) dla tocilizumabu analizowanego w populacji chorych na RZS:

- 8 randomizowanych badań klinicznych RCT z grupą kontrolną dla porównania bezpośredniego tocilizumabu + csDMARD względem placebo (PLC) + csDMARD:
 1. Baek 2018,
 2. BREVACTA (publikacje Kivitz 2015, Kivitz 2016, Kivitz 2018),
 3. CHARISMA (publikacja Maini 2006),
 4. LITHE (publikacja Kremer 2011, Fleischmann 2013, Kremer 2016),
 5. MEASURE (publikacja McInnes 2015),
 6. OPTION (publikacja Smolen 2008),
 7. ROSE (publikacja Yazici 2012),
 8. TOWARD (publikacja Genovese 2008, poster konferencyjny Nadziejka-Kozioł 2019 oraz [redacted]).

Badania przeprowadzono w populacji chorych z umiarkowaną do ciężkiej aktywnością choroby, natomiast na podstawie posteru konferencyjnego Nadziejka-Kozioł 2019 oraz [redacted] do badania TOWARD możliwe było uzyskanie wyników dla podgrupy chorych z umiarkowaną aktywnością choroby;
- 1 badanie RCT porównujące skuteczność i bezpieczeństwo TOC vs ADA w populacji chorych z ciężkim nasileniem choroby – badanie ADACTA (publikacja Gabay 2013),
- 2 badania dla TOC+csDMARD: eksperymentalne, jednoramienne badanie Ruiz-Limon 2017 oraz obserwacyjne, retrospektywne, kohortowe badanie Wakabayashi 2011. Badania te wnioskodawca włączył w celu uzupełnienia danych dotyczących skuteczności leczenia w populacji chorych z umiarkowaną aktywnością choroby.

Wyżej wymienione badanie porównujące bezpośrednio tocilizumab (TOC) z adalimumabem (ADA) – tj. badanie ADACTA zostało przeprowadzone w populacji z ciężką aktywnością choroby – jest to więc inna populacja niż wnioskowana i badanie to nie zostanie uwzględnione w niniejszej AWA (wyniki znajdują się w Analizie klinicznej wnioskodawcy – Rozdział 3.13). Dodatkowo leki w badaniu ADACTA podawane są w monoterapii.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabelach poniżej przedstawiono charakterystykę głównych badań RCT analizy klinicznej wnioskodawcy - porównujących bezpośrednio tocilizumab + csDMARD względem placebo + csDMARD (Baek 2018, BREVACTA, CHARISMA, LITHE, MEASURE, OPTION, ROSE i TOWARD).

Tabela 11. Charakterystyka badań RCT włączonych do analizy wnioskodawcy

Metodyka badania	
Baek 2018	<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną placebo, fazy III, wieloośrodkowe;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIa;</p> <p>Sponsor: JW Pharmaceutical Co. Ltd.;</p> <p>Liczba ośrodków: 11 (Korea Płd.);</p> <p>Okres obserwacji: 72 tygodnie łącznie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 24 tygodnie – etap randomizowany, podwójnie zaślepienie; kontrolowany placebo; • 48 tygodnie – otwarte przedłużenie; <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>
BREVACTA	<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupą kontrolną placebo, wieloośrodkowe, III fazy;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIa;</p> <p>Sponsor: F. Hoffmann-La Roche, Ltd.;</p>

	<p>Liczba ośrodków: b/d;</p> <p>Okres obserwacji: 96 tygodni + 84 tygodnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • I etap podwójnie zaślepiony: 24 tygodnie (etap właściwy); • II etap niezaślepiony: 72 tygodnie (przedłużenie – publikacja <i>Kivitz 2018</i>); <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>
CHARISMA	<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, z grupą kontrolną placebo, wieloośrodkowe, międzynarodowe</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Chugai Pharma Europe (Roche Group);</p> <p>Liczba ośrodków: 57 (ośrodki w Europie);</p> <p>Okres obserwacji: do 20 tygodni,</p> <ul style="list-style-type: none"> • 16 tygodni – ocena skuteczności; • 20 tygodni – ocena bezpieczeństwa; <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>
LITHE	<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, z grupą kontrolną placebo, fazy III, wieloośrodkowe, międzynarodowe;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: F. Hoffmann-La Roche Ltd.;</p> <p>Liczba ośrodków: 121 (ośrodki w 14 krajach);</p> <p>Okres obserwacji: łącznie 260 tyg. (5 lat);</p> <ul style="list-style-type: none"> • 52 tygodnie (1 rok) – etap z grupą kontrolną placebo, podwójnie zaślepiony; • 52 tygodnie (1 rok) – etap otwarty; • 156 tygodni (3 lata) – otwarte przedłużenie badania; <p>(Z uwagi na kryterium populacji i interwencji w niniejszej analizie przedstawiono wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla 52 tygodni pierwszego etapu badania na podstawie publikacji <i>Kremer 2011</i>)</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>
MEASURE	<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, z grupą kontrolną placebo, III fazy, wieloośrodkowe, międzynarodowe</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: F. Hoffmann-La Roche Ltd.;</p> <p>Liczba ośrodków: 34 (USA, Kanada, Wielka Brytania);</p> <p>Okres obserwacji: 104 tygodnie łącznie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 24 tygodnie – etap kontrolowany placebo (RCT), podwójnie zaślepiony; • 80 tygodni – etap otwarty; jednoramienny TOC <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>
OPTION	<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, trójramienne, III fazy, międzynarodowe, wieloośrodkowe;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: F Hoffmann-La Roche, Chugai Pharmaceutical;</p> <p>Liczba ośrodków: 73 (17 krajów);</p> <p>Okres obserwacji: 24 tygodni;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i></p>
ROSE	<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, z grupą kontrolną placebo, fazy III, wieloośrodkowe, międzynarodowe</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Roche;</p> <p>Liczba ośrodków: b/d;</p> <p>Okres obserwacji: 24 tygodnie;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>
TOWARD	<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, z grupą kontrolną placebo, fazy III, wieloośrodkowe, międzynarodowe</p> <p>(analizę uzupełniono o poster konferencyjny Nadzieja-Kozioł 2019 [redacted] dla grupy chorych na RZS o umiarkowanej aktywności, ściśle odpowiadające populacji docelowej: TOC+csDMARD N=84; grupa PLC+csDMARD N=58)</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: F. Hoffmann-La Roche Ltd. (ponadto praca 3 badaczy (Genovese, Nasonov, da Silva) sponsorowana była przez Roche);</p> <p>Liczba ośrodków: b/d (ośrodki w 18 krajach);</p>

	<p>Okres obserwacji: 24 tygodnie;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i>.</p>
Schemat leczenia	
Baek 2018	<p>Interwencja badana: tocilizumab 8 mg/kg podawany co cztery tygodnie w formie około 60 minutowej infuzji i.v.</p> <p>Interwencja kontrolna: placebo podawane co cztery tygodnie w formie około 60 minutowej infuzji i.v.</p>
BREVACTA	<p>Interwencja badana: tocilizumab s.c. w dawce 162 mg co 2 tyg. + DMARD;</p> <p>Komentarz wnioskodawcy: z uwagi na niewłaściwą interwencję (TOC podawano w odstępach co 2 tygodnie, natomiast zgodnie z dawkowaniem zalecanym w ChPL TOC należy podawać co tydzień), wyniki badania BREVACTA posłużyły wyłącznie dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa.</p> <p>Interwencja kontrolna: placebo s.c. co 2 tyg. + DMARD;</p> <p>Pierwsze 6 iniekcji podawane było w ośrodku, następnie dozwolone było samodzielne podawanie leku podskórnie w domu.</p>
CHARISMA	<p>Interwencja badana: tocilizumab 2 mg/kg, 4 mg/kg lub 8 mg/kg podawany co cztery tygodnie. TOC rozpuszczano w 0,9%-owym roztworze soli fizjologicznej i podawano w formie ponad 60 minutowej infuzji i.v.</p> <p>Komentarz wnioskodawcy: z uwagi na kryteria interwencji, w niniejszym raporcie przedstawiono wyłącznie wyniki dla podgrupy chorych stosujących TOC 8 mg/kg+MTX oraz grupy PLC+MTX.</p> <p>Interwencja kontrolna: placebo podawane co cztery tygodnie. PLC (wodny roztwór sacharozy i polisorbatu 80, przypominający wyglądem interwencję badaną) rozpuszczano w 0,9%-owym roztworze soli fizjologicznej i podawano w formie ponad 60 minutowej infuzji i.v.</p> <p>Wszyscy chorzy otrzymali cztery infuzje TOC lub PLC.</p>
LITHE	<p>Interwencja badana: tocilizumab 8 mg/kg lub 4 mg/kg podawany co cztery tygodnie w postaci infuzji i.v.</p> <p>Interwencja kontrolna: placebo podawane co cztery tygodnie w postaci infuzji i.v.</p>
MEASURE	<p>Interwencja badana: tocilizumab 8 mg/kg podawany co cztery tygodnie w formie infuzji i.v.;</p> <p>Interwencja kontrolna: placebo podawane co cztery tygodnie w formie infuzji i.v.;</p>
OPTION	<p>Interwencja badana: tocilizumab 8 mg/kg lub 4 mg/kg podawany co 4 tygodnie w postaci infuzji i.v. + metotreksat.</p> <p>Komentarz wnioskodawcy: z uwagi na kryterium interwencji w ramach niniejszej analizy oceniano wyłącznie grupy chorych TOC 8mg/kg +MTX oraz PLC+MTX.</p> <p>Interwencja kontrolna: placebo podawane co 4 tygodnie w postaci infuzji i.v. + metotreksat.</p> <p>Doboru grup badanych i kontrolnej dokonano na podstawie badania <i>CHARISMA</i>.</p>
ROSE	<p>Interwencja badana: tocilizumab 8 mg/kg i.v. podawany co cztery tygodnie</p> <p>Interwencja kontrolna: placebo i.v. podawane co cztery tygodnie.</p>
TOWARD	<p>Interwencja badana: tocilizumab 8 mg/kg i.v. podawany co cztery tygodnie w formie 60 minutowej infuzji.</p> <p>Dawka dobrana została na podstawie wyników badania II fazy <i>CHARISMA</i>.</p> <p>Interwencja kontrolna: placebo i.v. podawane co cztery tygodnie w formie 60 minutowej infuzji.</p>
Wybrane kryteria włączenia	
Baek 2018	<ul style="list-style-type: none"> • aktywne RZS zdiagnozowane zgodnie z kryteriami ACR zmienionymi w 1987 r., aktywną chorobę definiowano jako co najmniej 6 obrzękniętych stawów (na 66 ocenianych), co najmniej 8 bolesnych stawów (na 68 ocenianych) oraz stężenie CRP ≥ 1 mg/dl lub OB ≥ 28 mm/h.; • RZS odporne na leczenie MTX w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi csDMARD. Dawki przyjmowanych csDMARD musiały być stałe przez co najmniej 8 tygodni przed włączeniem chorego do badania.
BREVACTA	<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18. r.ż.; • zdiagnozowane RZS (według kryteriów ACR, czas trwania choroby ≥ 6 miesięcy); • umiarkowana do ciężkiej aktywność choroby; • brak wystarczającej odpowiedzi na minimum jeden DMARD; • przed rozpoczęciem badania należało przerwać stosowanie wszystkich leków biologicznych (co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania należało przerwać leczenie etanerceptem (ETA); dla infliksymabu, certolizumabu, golimumabu, adalimumabu okres ten wynosił co najmniej 8 tygodni, stosowanie anakinry należało przerwać co najmniej 1 tydzień przed rozpoczęciem badania).
CHARISMA	<ul style="list-style-type: none"> • RZS zdiagnozowane zgodnie z kryteriami ACR zmienionymi w 1987 r.; • czas trwania choroby ≥ 6 miesięcy; • aktywna choroba, tj. SJC ≥ 6 i TJC ≥ 6 (28 ocenianych stawów); • stężenie CRP ≥ 1 mg/dl i/lub poziom OB ≥ 28 mm/h; • niepowodzenie terapii MTX (występowanie aktywnej choroby (tj. SJC ≥ 6 i TJC ≥ 6 (28 ocenianych stawów) pomimo leczenia MTX) lub zaostrzenie choroby w trakcie przyjmowania MTX przez co najmniej 6 miesięcy. Dawka MTX musiała być stała przez co najmniej 4 tygodnie przed randomizacją.

LITHE	<ul style="list-style-type: none"> RZS zdiagnozowane zgodnie z kryteriami ACR, z umiarkowaną do ciężkiej aktywnością choroby w opinii badacza; czas trwania choroby ≥ 6 miesięcy; niepowodzenie terapii MTX, tj. liczba obrzękniętych stawów ≥ 6, liczba bolesnych stawów ≥ 8, stężenie CRP ≥ 1 mg/dl lub poziom OB ≥ 28 mm/h; ≥ 1 potwierdzona radiograficznie erozja stawu pomimo leczenia MTX przez co najmniej 12 tyg. przed rozpoczęciem badania (stała dawka 10-25 mg/tydzień przez co najmniej 8 tygodni); zakończenie terapii DMARDs (innymi niż MTX) i lekami biologicznymi przed włączeniem do badania (leflunomid ≥ 12 tygodni, infliksymab /adalimumab ≥ 8 tygodni i etanercept ≥ 2 tygodnie przed włączeniem do badania).
MEASURE	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż.; RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej zdiagnozowane zgodnie z kryteriami ACR; czas trwania choroby ≥ 6 miesięcy; niepowodzenie terapii stałą dawką MTX (co najmniej 6 obrzękniętych stawów, co najmniej 6 bolesnych stawów, stężenie CRP > 1 mg/l lub poziom OB > 28 mm/h); zachowanie stałej dawki GKS (≤ 10 mg) przez okres badania.
OPTION	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż.; RZS zdiagnozowane zgodnie z kryteriami ACR z 1987 r., z umiarkowaną do ciężkiej aktywnością choroby; czas trwania choroby ≥ 6 miesięcy; choroba aktywna (≥ 6 obrzękniętych stawów, ≥ 8 bolesnych stawów, stężenie CRP > 10 mg/l lub ESR > 28 mm/h); niewystarczająca odpowiedź na MTX; stosowanie MTX przez co najmniej 12 miesięcy przed włączeniem do badania (stała dawka 10-25 mg/tydzień przez ≥ 8 tyg.); zakończenie terapii DMARD (za wyjątkiem MTX) i lekami biologicznymi przed rozpoczęciem badania: leflunomid co najmniej 12 tygodni przed rozpoczęciem badania (lub ≥ 4 tygodnie po 11 dniach standardowego wymywania cholestyraminą), anakinra co najmniej 1 tydzień przed rozpoczęciem badania, etanercept co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania, infliksymab (INF) lub adalimumab co najmniej 8 tygodni przed rozpoczęciem badania; doustne GKS (dawka równoważna prednizonu ≤ 10 mg/dobę) i NLPZ były dozwolone, jeśli dawki były stałe przez co najmniej 6 tygodni przed włączeniem chorego do badania.
ROSE	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż.; RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej zdiagnozowane zgodnie z kryteriami ACR zmienionymi w 1987 r.; czas trwania choroby ≥ 6 miesięcy; niewystarczająca odpowiedź kliniczna na csDMARD w opinii badacza; co najmniej 6 obrzękniętych stawów; co najmniej 6 bolesnych stawów; stężenie CRP $\geq 94,25$ nmol/l lub poziom OB ≥ 28 mm/h.
TOWARD	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż.; RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej zdiagnozowane zgodnie z kryteriami ACR zmienionymi w 1987 r.; czas trwania choroby ≥ 6 miesięcy; co najmniej 6 obrzękniętych stawów; co najmniej 8 bolesnych stawów; CRP ≥ 1 mg/dl lub OB ≥ 28 mm/h.
Wybrane kryteria wykluczenia	
Baek 2018	<ul style="list-style-type: none"> współwystępująca aktywna choroba, taka jak zakażenie lub nowotwór złośliwy; nadwrażliwość w wywiadzie; przeciwwskazania do leczenia ludzkimi, humanizowanymi lub mysimi monoklonalnymi przeciwciałami; utajona gruźlica, jeśli chory odmówił przyjęcia odpowiedniego leczenia.
BREVACTA	<ul style="list-style-type: none"> inne niż RZS schorzenia reumatyczne; aktywne zakażenie, nowotwory złośliwe, zapalenie wątroby typu B lub C; nadwrażliwość na leki biologiczne.
CHARISMA	<ul style="list-style-type: none"> leukopenia (liczba białych krwinek $< 4,0 \times 10^9/l$, całkowita liczba neutrofilii $< 2,0 \times 10^9/l$) i/lub trombocytopenia (liczba płytek krwi $< 150 \times 10^9/l$); nieprawidłowa czynność wątroby objawiająca się podwyższonym stężeniem AlAT lub AspAT ($> 1,5$-krotność GGN) lub znaczące zaburzenie czynności nerek (stężenie kreatyniny we krwi $> 1,5$-krotność GGN); terapia lekami z grupy DMARDs (za wyjątkiem MTX) w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem badania; terapia antagonistą TNF w ciągu 12 tygodni przed infuzją badanego leku lub leflunomidem w ciągu 6 miesięcy przed infuzją badanego leku.
LITHE	<ul style="list-style-type: none"> poważne choroby współwystępujące; istotne zaawansowanie układowej RZS; klasa IV wg klasyfikacji stopnia sprawności fizycznej w RZS; inne choroby zapalne stawów; obecne lub nawracające zakażenia; nieprawidłowa aktywność AlAT lub AspAT ($> 1,5$-krotność GGN), całkowitej bilirubiny (powyżej GGN), hemoglobiny ($< 8,5$ g/dl) lub trójglicerydów (> 900 mg/dl);

	<ul style="list-style-type: none"> nieprawidłowa liczba białych krwinek ($<3 \times 10^9/l$) lub płytek krwi ($<100 \times 10^9/l$); przebyta przewlekła choroba dolnego odcinka przewodu pokarmowego, która mogłaby doprowadzić do perforacji; wcześniejsze niepowodzenie terapii anty-TNF; leczenie GKS podawanymi dożylnie lub pozajelitowo w ciągu ≤ 6 tyg. przed rozpoczęciem badania.
MEASURE	<ul style="list-style-type: none"> niewystarczająca odpowiedź na terapię lekiem z grupy anty-TNF w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania lub niewystarczająca odpowiedź na więcej niż dwa leki z grupy anty-TNF; rozpoczęcie terapii lekami obniżającymi poziom lipidów, doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub lekami na nadciśnienie lub zmiana przyjmowanej dawki w ciągu 12 tygodni przed rozpoczęciem badania.
OPTION	<ul style="list-style-type: none"> inne choroby autoimmunologiczne lub stany chorobowe układowe wtórnie związane z RZS (np. zapalenie naczyń, włóknienie płucne lub zespół Felty'ego); klasa IV wg klasyfikacji stopnia sprawności fizycznej w RZS; występująca w historii chorego lub obecnie choroba zapalna stawów inna niż RZS; obecnie czynne lub wcześniejsze nawracające zakażenie bakteryjne, wirusowe, grzybicze lub inne, w tym, ale nie wyłącznie, gruźlica i atypowe choroby wywołane prątkami niegruźliczymi; klinicznie znaczące nieprawidłowości w obrazie radiograficznym klatki piersiowej; zapalenie wątroby typu B i C; nawracający półpasiec; niedopuszczalnie częste nawracające zakażenia w opinii badacza; czynna choroba wątroby, wykazana przez badanie przesiewowe i aktywność AIAT lub AspAT w momencie rozpoczęcia badania $\geq 1,5$-krotności GGN; wcześniejsze niepowodzenie leczenia lekiem z grupy anty-TNF (tj. brak skuteczności lub znaczące problemy z bezpieczeństwem; chorzy, u których przerwanie leczenia nastąpiło z powodu kosztów terapii lub dyskomfortu związanego z infuzją nie byli wykluczani).
ROSE	<ul style="list-style-type: none"> b/d.
TOWARD	<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze niepowodzenie terapii antagonistą TNF; chorzy leczeni jakąkolwiek terapią zmniejszającą zapasy komórek odpornościowych (ang. <i>cell-depleting therapy</i>).
Najważniejsze oceniane punkty końcowe (uwzględnione w analizie wnioskodawcy)	
Baek 2018	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź ACR20, ACR50 i ACR70 w czasie 24 tyg.; wskaźnik DAS28 (zmiana wskaźnika względem wartości początkowych, kliniczna remisja choroby) w czasie 24 tyg.; profil bezpieczeństwa w czasie 24 tyg.; długookresowa ocena bezpieczeństwa TOC w czasie 72 tyg.
BREVACTA	<ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa – ocena TOC s.c. podawanego co 2 tygodnie +csDMARD vs PLC+csDMARD w czasie 24 tyg.; długookresowa ocena bezpieczeństwa dla TOC s.c. (publikacja <i>Kivitz 2018</i> i <i>Kivitz 2016</i>).
CHARISMA	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź ACR20, ACR50 i ACR70 w czasie 16 tyg.; wskaźnik DAS28 (kliniczna remisja choroby) w czasie 16 tyg.; profil bezpieczeństwa w czasie 20 tyg.
LITHE	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź ACR20, ACR50 i ACR70 w czasie 12, 16, 24 i 52 tyg.; wskaźnik DAS28 (zmiana wskaźnika względem wartości początkowych, niska aktywność choroby, kliniczna remisja choroby) w czasie 52 tyg.; profil bezpieczeństwa w czasie 52 tyg.; długookresowa ocena bezpieczeństwa TOC (publikacja <i>Fleischmann 2013</i> oraz <i>Kremer 2016</i>).
MEASURE	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź ACR20, ACR50 i ACR70 w czasie 12 i 24 tyg.; wskaźnik DAS28 (zmiana wskaźnika względem wartości początkowych) w czasie 12 i 24 tyg.; profil bezpieczeństwa w czasie 24 tyg.
OPTION	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź ACR20, ACR50 i ACR70 w czasie 12, 16 i 24 tyg.; wskaźnik DAS28 (kliniczna remisja choroby) w czasie 24 tyg.; profil bezpieczeństwa w czasie 24 tyg.
ROSE	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź ACR20, ACR50 i ACR70 w czasie 12, 16 i 24 tyg.; wskaźnik DAS28 (zmiana wskaźnika DAS28 względem wartości początkowych, niska aktywność choroby, kliniczna remisja choroby, istotna kliniczna zmiana wyników ku DAS28) w czasie 12, 16 i 24 tyg.; profil bezpieczeństwa w czasie 24 tyg.
TOWARD	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź ACR20, ACR50 i ACR70 w czasie 12, 16 i 24 tyg. (<u>chorzy ogółem oraz grupa chorych z umiarkowaną aktywnością choroby</u>); wskaźnik DAS28 (zmiana wskaźnika DAS28 względem wartości początkowych, niska aktywność choroby, kliniczna remisja choroby) w czasie 24 tyg. (chorzy ogółem); profil bezpieczeństwa w czasie 24 tyg. (<u>chorzy ogółem oraz grupa chorych z umiarkowaną aktywnością choroby</u>).








Oceniana w badaniach częstość występowania remisji choroby, definiowana jest jako redukcja wartości wskaźnika DAS28 poniżej 2,6 pkt.		
Ocena skuteczności – odpowiedź ACR 20/50/70		
Za pomocą kryteriów ACR oceniane jest zmniejszenie liczby bolesnych i obrzękniętych stawów oraz zmniejszenie wartości 3 spośród 5 parametrów, tj.: ogólna aktywność choroby w ocenie chorego, ogólna aktywność choroby w ocenie lekarza, natężenie bólu w ocenie chorego, stopień niesprawności, poziom wskaźników ostrej fazy (stężenia białka CRP lub OB.). Odpowiedź definiowano odpowiednio jako poprawę w kryteriach ACR o 20%, 50% i 70%.	Wyższy odsetek chorych, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie świadczy o większej skuteczności leczenia.	Odpowiedź na leczenie jest istotnym klinicznie punktem końcowym, ponieważ odnosi się bezpośrednio do skuteczności leczenia. Wykazano również korelację względem zwalidowanej, istotnej klinicznie skali DAS28. Nie odnaleziono informacji, jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. Zmiana ta zależy najprawdopodobniej od wielu czynników.

Źródło: AKL wnioskodawcy

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy


Jedynym badaniem, w którym została wyodrębniona populacja wnioskowana (tj. pacjenci z umiarkowaną aktywnością RZS), to badanie TOWARD. Szczegółową ocenę ryzyka błędu systematycznego dla tego badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego na podstawie Cochrane Handbook

Ryzyko błędu systematycznego	Badanie TOWARD	Wyjaśnienie
generowanie sekwencji losowej (błąd selekcji, ang. selection bias)	Niskie 	Chorzy byli losowo przydzielani do grupy badanej i kontrolnej w stosunku 2:1
utajanie reguły alokacji (błąd selekcji, ang. selection bias)	Nieemożliwe do określenia 	W publikacji nie wskazano informacji na temat utajnienia kodu randomizacji.
zaślepienie pacjentów i personelu (błąd wykonania, ang. performance bias)	Nieemożliwe do określenia 	Badanie podwójnie zaślepienie, ale nie przedstawiono szczegółowych informacji na temat metody zaślepienia.
zaślepienie osoby oceniającej punkty końcowe (błąd detekcji, ang. detection bias)	Niskie 	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzona została z wykorzystaniem dwóch osób oceniających, tak aby nie wystąpiło zagrożenie utraty zaślepienia
niekompletne dane końcowe (błąd utraty, ang. attrition bias)	Niskie 	Utrata chorych z badania została przedstawiona.
selektywna prezentacja wyników (błąd raportowania, ang. reporting bias)	Niskie 	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono wyników.
inne źródła błędów (ang. other sources of bias)	Niskie 	Brak

OGRANICZENIA WEDŁUG WNIOSKODAWCY

„Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy klinicznej:

- w badaniach RCT włączonych do analizy uczestniczyli chorzy z umiarkowaną do ciężkiej aktywnością choroby. Ponieważ przedmiotem wniosku refundacyjnego są chorzy z umiarkowaną aktywnością choroby, dodatkowo przedstawiono wyniki dla tej subpopulacji dla porównania TOC+csDMARD względem komparatora csDMARD na podstawie danych nieopublikowanych w pełnym tekście (poster konferencyjny Nadzieja-Kozioł 2019, ). Porównanie bezpośrednie tocilizumabu względem adalimumabu możliwe było wyłącznie dla chorych z ciężką aktywnością choroby. Dlatego też analizę uzupełniono o wyniki porównania pośredniego poprzez wspólną referencję PLC+csDMARD. Porównanie pośrednie również wiązało się z ograniczeniem populacji (umiarkowana do ciężkiej aktywności choroby). W ramach analizy większość wyników dotyczyło zatem porównania skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji względem wybranych komparatorów w populacji nieco szerszej niż populacja wskazana we wniosku refundacyjnym. Przedstawione dane stanowią jednak najlepsze dostępne dowody;

- nie odnaleziono badań obserwacyjnych pozwalających na bezpośrednie lub pośrednie porównanie skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem wybranych komparatorów w populacji docelowej;
- w badaniu OPTION przedstawiono informację, że 1 chory zrandomizowany do grupy TOC 4 mg/kg otrzymywał TOC 8 mg/kg w czasie badania. Dane dla tego chorego zostały uwzględnione w grupie chorych TOC 4 mg/kg dla wyników ITT oraz w grupie TOC 8 mg/kg w wynikach dotyczących bezpieczeństwa;
- wyniki z badania ADACTA uzyskane z publikacji głównej Gabay 2013 uzupełniono o wyniki niepublikowane (dane z bazy clinicaltrials.gov (NCT01119859)), jednakże dane z bazy NCT wykorzystywano wyłącznie w sytuacji, kiedy w publikacji do badania wskazano wyniki niewystarczające do przeprowadzenia odpowiednich obliczeń. W przypadku publikacji Gabay 2013 dla DAS28 (zmiany względem wartości początkowych) nie wskazano miar rozrzutu dla średnich;
- w badaniu LITHE po pierwszym roku obserwacji większość chorych zmieniła terapię z zaślepionej (TOC 4 mg+MTX, TOC 8 mg+MTX, PLC+MTX) na niezaślepiony TOC 8 mg, w związku z czym dla okresów obserwacji ponad 52 tygodnie w niniejszej analizie przedstawiono jedynie dane dotyczące profilu bezpieczeństwa. Wyniki dla dłuższych okresów obserwacji odnoszą się zatem do chorych o zróżnicowanym narażeniu na TOC;
- w badaniach Baek 2018, BREVACTA, LITHE, MEASURE, OPTION, ROSE, TOWARD, DE019, Kim 2007, RA-BEAM, SELECT-COMPARE, Weinblatt 2015 chorzy mogli skorzystać ze zmiany terapii na ratunkową (w badaniu Baek 2018 i BREVACTA od 12. tygodnia, w badaniu Kim 2007 od 18. tygodnia, w badaniu SELECT-COMPARE od 14. tyg., w pozostałych badaniach od 16. tygodnia badania);
- część danych w analizie została odczytana z wykresów przedstawionych w publikacjach. Ograniczenie to dotyczy oceny odpowiedzi ACR w badaniach: LITHE (dla okresu obserwacji 12, 16 i 24 tygodni), MEASURE (dla okresu obserwacji 12 i 24 tygodni), ROSE (dla okresu obserwacji 12, 16 i 24 tygodnie) i TOWARD (dla okresu obserwacji 12, 16 i 24 tygodnie). Odczyt z wykresów obejmował również średnie zmiany wartości DAS28 względem wartości początkowych w 12 i 24 tygodniu w badaniu MEASURE oraz dane dotyczące częstości występowania niskiej aktywności choroby (DAS28 $\leq 3,2$) i istotnej klinicznie zmiany wyniku DAS28 w 12., 16. i 24. tygodniu, dane dotyczące częstości występowania remisji klinicznej (DAS28 $< 2,6$) w 12. i 16. tygodniu w badaniu ROSE. Powyższe ograniczenie wiąże się z ryzykiem niepewności odnośnie wiarygodności tych danych;
- zgodnie z zapisami Programu lekowego leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym kwalifikuje się chorych z rozpoznaniem RZS, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi, takimi jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz leki antymalaryczne, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 4 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej). Do badań BREVACTA i ROSE włączano chorych po niepowodzeniu terapii co najmniej jednym csDMARD (około 36% chorych w badaniu ROSE stosowało uprzednio 2 csDMARD). W badaniu BREVACTA średnia liczba uprzednio stosowanych DMARD w grupie badanej i kontrolnej wynosiła odpowiednio 1,3 i 1,4, przy czym przed włączeniem i w trakcie badania nie więcej niż 83% chorych stosowało MTX. Do badań Baek 2018, CHARISMA, LITHE, MEASURE, OPTION, ADACTA, ORAL Standard, RA-BEAM, SELECT-COMPARE, Weinblatt 2015 oraz Chen 2009 włączano chorych z niewystarczającą odpowiedzią na MTX. W tych badaniach (jedynie w badaniach MEASURE i SELECT-COMPARE nie podano na ten temat informacji) chorzy mogli uprzednio stosować także inne csDMARD. W badaniu Baek 2018 nie więcej niż 60% chorych przyjmowało MTX w monoterapii, pozostali chorzy przyjmowali MTX w skojarzeniu z SSZ lub hydroksychlorochiną (przy czym nie podano informacji czy chorzy przyjmujący MTX w monoterapii nie byli uprzednio leczeni innymi csDMARD). W badaniu CHARISMA nie podano ilu chorych otrzymywało wcześniej terapię csDMARD innymi lekami niż MTX, w badaniu LITHE było to maksymalnie 75%, w ORAL Standard maksymalnie 56%, a w Chen 2009 co najmniej 94% chorych. W badaniu OPTION średnia liczba wcześniej stosowanych DMARD wynosiła 1,5 w grupie badanej i 1,7 w grupie kontrolnej, w badaniu ADACTA wynosiła średnio 2,0 zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej, a w badaniu Chen 2009 chorzy stosowali uprzednio średnio 2,4 terapie DMARD. W badaniach TOWARD, RA-BEAM i STAR podano, że odpowiednio około 23%, 56% i 59% chorych stosowało uprzednio co najmniej 2 csDMARD. Do badań ARMADA i

Kim 2007 włączano chorych po niepowodzeniu MTX i co najmniej 1 innym csDMARD. Do badania Wakabayashi 2011 włączano chorych po niepowodzeniu terapii ≥ 1 csDMARD lub lekiem z grupy anty-TNF, ale nie podano dokładnych danych o wcześniej stosowanych terapiach;

- populacja docelowa obejmuje chorych uprzednio nieleczonych inhibitorami anty-TNF. W badaniach ADACTA, ARMADA, Chen 2009, DE019, RA-BEAM, STAR i Weinblatt 2015 uprzednia terapia bDMARD stanowiła kryterium wykluczenia chorych. W badaniach Baek 2018, Kim 2007 oraz Ruiz-Limon 2017 nie podano informacji o wcześniejszej terapii lekami biologicznymi. W badaniach MEASURE i ROSE występował najwyższy odsetek chorych uprzednio leczonych lekami biologicznymi (około 40%). W pozostałych badaniach odsetek tych chorych był nie wyższy niż 20%: w badaniu BREVACTA odsetek wynosił około 20% chorych, w badaniu LITHE około 11% chorych, w badaniu OPTION nie przekroczył 10% chorych, w badaniu ORAL Standard terapię anty-TNF (za wyjątkiem terapii ADA, która nie była dopuszczalna) przed włączeniem do badania stosowało poniżej 10% chorych, a terapię innym bDMARD od 1,5% do 7,1% chorych, w badaniu SELECT-COMPARE terapię anty-TNF stosowało przed włączeniem do badania około 10% chorych, w badaniach CHARISMA i TOWARD chorzy mogli uprzednio przyjmować leki biologiczne, nie podano jednak jaki odsetek chorych stosował taką terapię. Do badania Wakabayashi 2011 włączano chorych po niepowodzeniu terapii csDMARD lub anty-TNF, jednakże do niniejszej analizy włączono jedynie podgrupę chorych nieleczonych bDMARD. Zróżnicowanie pod względem wcześniejszej ekspozycji stanowiło ograniczenie dla przeprowadzonych metaanaliz wyników. Ze względu na różnicę udziału chorych wcześniej leczonych lekami biologicznymi badania MEASURE i ROSE zostały wyłączone z analizy wrażliwości, jako badania o najwyższym odsetku chorych uprzednio leczonych bDMARD;
- zgodnie z zapisami Programu lekowego leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, TOC oraz ADA w programie należy stosować w skojarzeniu z MTX lub leflunomidem lub sulfasalazyną (w przypadku występowania przeciwwskazań do stosowania MTX). W badaniach włączonych do analizy ADA i TOC były stosowane w monoterapii (ADACTA), w skojarzeniu z MTX (Baek 2018, CHARISMA, LITHE, MEASURE, OPTION, ROSE, TOWARD, Ruiz-Limon 2017, ARMADA, Chen 2009, DE019, Kim 2007, ORAL Standard, RA-BEAM, SELECT-COMPARE, STAR, Weinblatt 2015), w skojarzeniu z leflunomidem (ROSE, TOWARD, Ruiz-Limon 2017, RA-BAEM, STAR) lub sulfasalazyną (Baek 2018, TOWARD, RA-BAEM, STAR), ale także w skojarzeniu z innymi csDMARD, różnymi kombinacjami csDMARD oraz GKS, NLPZ i kwasem foliowym. W badaniach BREVACTA i Wakabayashi 2011 nie określono dokładnie jakie csDMARD były zastosowane jako leczenie wspomagające;
- w badaniu Baek 2018 populację stanowili Koreańczycy, czyli chorzy rasy żółtej. Populację docelową stanowią przede wszystkim chorzy rasy białej, zatem uwzględnienie tego badania może w pewnym stopniu wiązać się z ograniczeniem potencjalnych różnic rasowych;
- w badaniu BREVACTA badany lek podawano w schemacie dawkowania niezgodnym z zalecanym w ChPL RoActemra (TOC s.c. podawany co 2 tygodnie; w ChPL zalecane jest podawanie TOC s.c. co tydzień). Dlatego też wyniki badania BREVACTA posłużyły wyłącznie dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa;
- w publikacji Kivitz 2016 do badania BREVACTA przedstawiono łącznie chorych, którzy ukończyli 2 badania (BREVACTA i SUMMACTA). W ramach przedłużenia opisanego w publikacji Kivitz 2016 chorzy zostali połączeni w jedną grupę, a następnie podzieleni na grupy i poddani terapii TOC s.c. q2w lub qw.”

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów na podstawie badań włączonych do analizy przedstawiających dane dla chorych na RZS, porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny **OR** (ang. *odds ratio* – iloraz szans) i parametr bezwzględny **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności (**CI**, ang. *confidence interval*). Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie

badanej i kontrolnej lub ze względu na występowania zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (**Peto OR**, ang. *Peto odds ratio*).

Do oceny istotności statystycznej różnic w częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero). Brak istotności statystycznej dla różnicy średnich stwierdzano także, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Parametr **NNT** obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do porównań parametrów ciągłych wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności.

Wartości odchyłeń standardowych (SD, ang. *standard deviation*) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Porównanie pośrednie wykonano metodą Buchera.

W przypadku, gdy stwierdzono istotne różnice w wynikach, które nie były związane z heterogenicznością badań, metaanalizę przeprowadzano metodą efektów losowych. Natomiast w przypadku, gdy heterogeniczność wyników związana była z brakiem homogeniczności badań, wykonano analizę wrażliwości. Istotne różnice w wynikach badań identyfikowano na podstawie wartości statystyki I^2 w programie RevMan 5.3. Istotną heterogeniczność wyników stwierdzano, gdy wartość I^2 przekraczała 50%. W przeciwnym wypadku metaanalizę przeprowadzano metodą efektów stałych.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Wnioskowany program lekowy (w porównaniu z aktualnie funkcjonującym) zakłada poszerzenie populacji pacjentów o tych z umiarkowaną postacią choroby, w związku z czym dane pochodzące z badań ze znaczną przewagą pacjentów o ciężkiej postaci choroby (przy braku danych dla subpopulacji z umiarkowaną postacią choroby) nie odnoszą się do populacji wnioskowanej, w związku z czym nie zostaną przedstawiano w niniejszej AWA (znajdują się w Analizie klinicznej wnioskodawcy – Rozdział 3.10).

Za źródło danych klinicznych najbardziej odpowiadających populacji wnioskowanej (pacjenci z umiarkowaną postacią RZS) należy uznać wyniki posteru konferencyjnego Nadzieja-Kozioł 2019 [redacted] pochodzące z badania TOWARD. W celu oceny spójności wyników pomiędzy subpopulacją pacjentów z umiarkowaną postacią RZS, a populacją ogólną z badania (pacjenci z postacią umiarkowaną i ciężką choroby), przedstawiono również wyniki z głównej publikacji badania TOWARD.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Ocena skuteczności TOC+csDMARD względem PLC+csDMARD – porównanie bezpośrednie (RZS o umiarkowanej postaci)

Na podstawie wyników z posteru konferencyjnego *Nadzieja-Kozioł 2019* [redacted] dotyczących podgrupy chorych na RZS o aktywności umiarkowanej (początkowy wynik wskaźnika DAS28 >3,2 i ≤5,1) przeprowadzono analizę skuteczności TOC+csDMARD względem PLC+csDMARD w czasie [redacted] 24 tygodni.

ODPOWIEDŹ ACR

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Odpowiedź ACR w czasie 24 tygodni

Wyniki uzyskane w czasie 24 tygodni wskazują na wyższą skuteczność TOC+csDMARD względem PLC+csDMARD. Stwierdzono, że odpowiedź ACR20, ACR50 i ACR70 występowała istotnie statystycznie częściej w grupie chorych poddanych terapii TOC+csDMARD w porównaniu z tymi, którzy przyjmowali PLC+csDMARD.

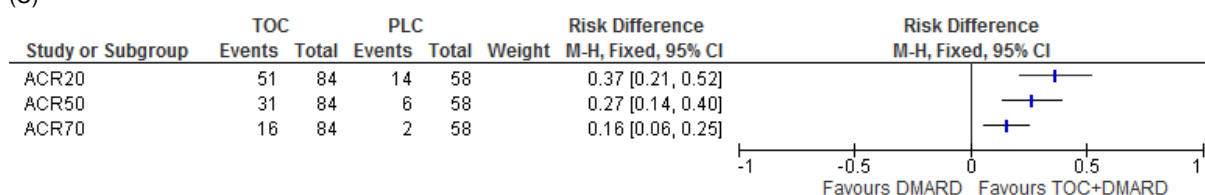
Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Częstość występowania odpowiedzi ACR20, ACR50 i ACR70 – chorzy z umiarkowaną postacią RZS (z DAS28 >3,2 i ≤5,1 na początku badania) [wyniki badania TOWARD]

Punkt końcowy	TOC+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Odpowiedź ACR w czasie 24 tygodni [Nadzieja-Kozioł 2019 poster]								
ACR20	51 (60,7)	84	14 (24,1)	58	4,86 (2,31; 10,22)	0,37 (0,21; 0,52)	3 (2; 5)	TAK
ACR50	31 (36,9)	84	6 (10,3)	58	5,07 (1,95; 13,16)	0,27 (0,14; 0,40)	4 (3; 8)	TAK
ACR70	16 (19,0)	84	2 (3,4)	58	6,59 (1,45; 29,88)	0,16 (0,06; 0,25)	7 (4; 17)	TAK

Wykresy typu *forest-plot* przedstawiono poniżej.

(C)



Rysunek 1. Skuteczność TOC+csDMARD vs PLC+csDMARD w populacji chorych na RZS o aktywności umiarkowanej – ACR20, ACR50 i ACR70: [redacted] (C) 24 tygodnie.

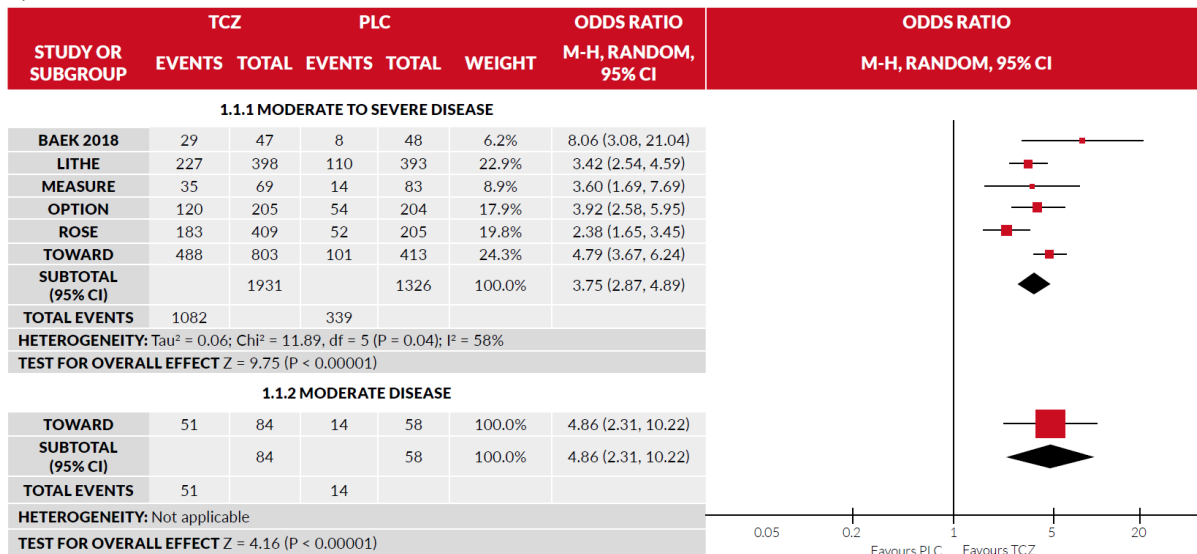
Poniżej przedstawiono wyniki ACR20/50/70 dla populacji ogólnej badania TOWARD. Wyniki, które uzyskano w podgrupie chorych z umiarkowaną postacią RZS są spójne z wynikami uzyskanymi w populacji chorych z umiarkowaną do ciężkiej postaci RZS (populacja ogólna badania), ale należy zwrócić uwagę, że poszczególne wartości się od siebie różnią (np. występowanie odpowiedzi ACR70 w 12 tyg. – dla populacji ogólnej badania jest to różnica 11% vs 1,9% [IS], a w przypadku populacji z umiarkowaną postacią RZS: [redacted]).

Tabela 17. Częstość występowania odpowiedzi ACR20, ACR50 i ACR70 – chorzy z umiarkowaną do ciężkiej postaci RZS [wyniki populacji ogólnej badania TOWARD]

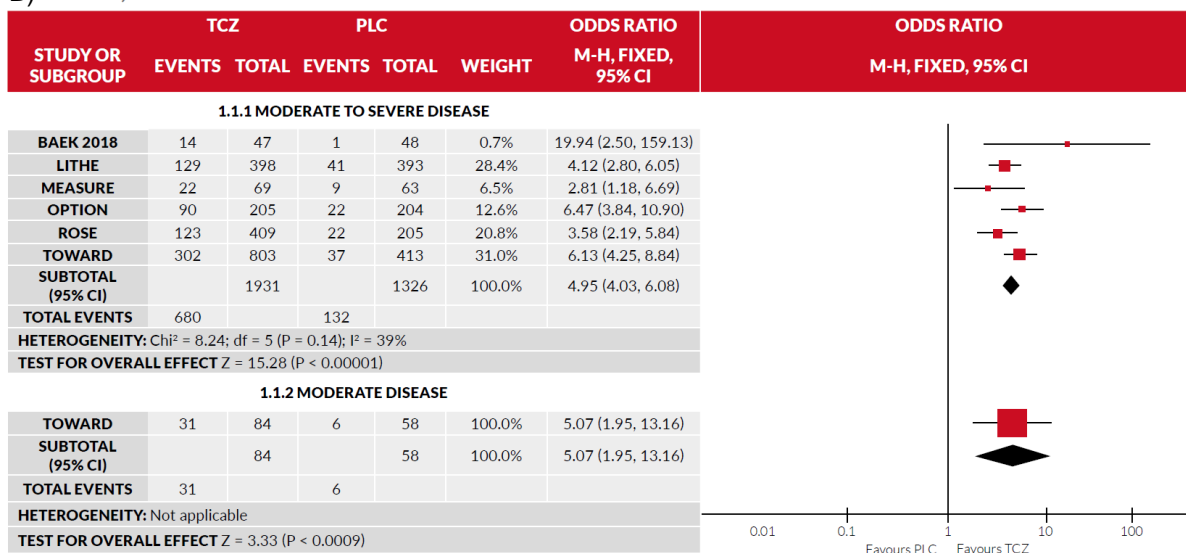
Punkt końcowy	TOC+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź ACR w czasie 12 tygodni (Genovese 2008)								
ACR20	435 (54,2)	803	91 (22,0)	413	4,18 (3,19; 5,48)	0,32 (0,27; 0,37)	4 (3; 4)	TAK
ACR50	225 (28,0)	803	25 (6,1)	413	6,04 (3,92; 9,31)	0,22 (0,18; 0,26)	5 (4; 6)	TAK
ACR70	88 (11,0)	803	8 (1,9)	413	6,23 (2,99; 12,98)	0,09 (0,06; 0,12)	12 (9; 17)	TAK
Odpowiedź ACR w czasie 16 tygodni (Genovese 2008)								
ACR20	498 (62,0)	803	89 (21,5)	413	5,94 (4,52; 7,82)	0,40 (0,35; 0,46)	3 (3; 3)	TAK
ACR50	261 (32,5)	803	31 (7,5)	413	5,93 (4,00; 8,81)	0,25 (0,21; 0,29)	4 (4; 5)	TAK
ACR70	105 (13,1)	803	12 (2,9)	413	5,03 (2,73; 9,25)	0,10 (0,07; 0,13)	10 (8; 15)	TAK
Odpowiedź ACR w czasie 24 tygodni (Genovese 2008)								
ACR20	488 (60,8)	803	101 (24,5)	413	4,79 (3,67; 6,24)	0,36 (0,31; 0,42)	3 (3; 4)	TAK
ACR50	302 (37,6)	803	37 (9,0)	413	6,13 (4,25; 8,84)	0,29 (0,24; 0,33)	4 (4; 5)	TAK
ACR70	165 (20,5)	803	12 (2,9)	413	8,64 (4,75; 15,73)	0,18 (0,14; 0,21)	6 (5; 8)	TAK

Dodatkowo przedstawiono także wyniki dla ACR20/50/70 (w czasie 24 tygodni) zaprezentowane w posterze konferencyjnym *Nadzieja-Kozioł 2019*. Poniższe wykresy typu *forest plot* przedstawiają dane z badania TOWARD dotyczące pacjentów z umiarkowaną postacią RZS oraz dane z pozostałych badań dotyczących populacji chorych z umiarkowaną do ciężkiej postaci RZS włączonych do analizy wnioskodawcy.

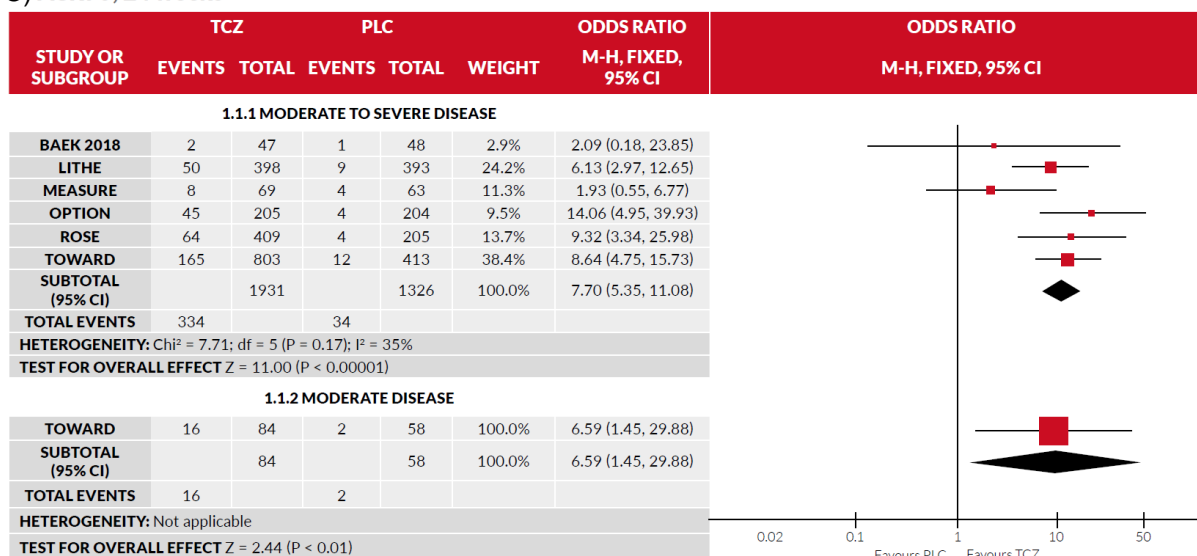
A) ACR20; 24 weeks



B) ACR50; 24 weeks



C) ACR70; 24 weeks



Rysunek 2. Skuteczność TOC+csDMARD vs PLC+csDMARD w populacji chorych na RZS o aktywności umiarkowanej oraz umiarkowanej do ciężkiej w czasie 24 tygodni: A) ACR20, B) ACR50 i C) ACR70.

WSKAŹNIK DAS28

Brak danych odnośnie zmiany wartości wskaźnika DAS28 dla subpopulacji pacjentów z umiarkowaną postacią choroby. W tabeli przedstawiono wynik dla populacji ogólnej badania (tj. pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej postaci RZS).

Tabela 18. Średnia zmiana wartości wskaźnika DAS28 względem wartości początkowych [wyniki badania TOWARD]

Okres obserwacji	TOC+csDMARD		PLC+csDMARD		MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wskaźnika DAS28-ESR względem wartości początkowych (publikacja Genovese 2008) – wyniki dla populacji ogólnej badania (tj. pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej postaci RZS)						
24 tyg.	-3,17 (b/d)	803	-1,16 (b/d)	413	-2,01 (b/d)	TAK

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności – wyniki dotyczące zmiany wskaźnika DAS28 względem wartości początkowych w populacji chorych z umiarkowaną do ciężkiej postaci RZS wykorzystane przez wnioskodawcę w analizie ekonomicznej

Efekty zdrowotne czyli wielkość oczekiwanej zmiany DAS28 oraz odchylenie standardowe dla porównania TOC+csDMARDs vs PLC+csDMARDs wnioskodawca przyjął na podstawie porównania bezpośredniego z badania MEASURE.

Tabela 19. Średnia zmiana wartości wskaźnika DAS28 względem wartości początkowych (MEASURE)

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	TOC+csDMARD		PLC+csDMARD		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wskaźnika DAS28 względem wartości początkowych							
MEASURE (McInnes 2015)*	12 tyg.	-2,73 (1,66)**	69	-0,80 (1,27)**	63	-1,93 (-2,43; -1,43)	TAK
	24 tyg.	-3,28 (0,83)	69	-1,83 (0,87)	63	-1,45 (-1,74; -1,16)	TAK

*dane odczytane z wykresu

**SD przeliczone na podstawie wartości SE odczytanej z wykresu

Dane z badania MEASURE wskazują na istotnie statystyczną przewagę TOC+csDMARD vs PLC+csDMARD w odniesieniu do redukcji wartości wskaźnika DAS28 we wszystkich okresach obserwacji poddanej analizie, tj. po 12 i 24 tygodniach leczenia.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednio TOC+csDMARD względem csDMARD – RZS o umiarkowanej postaci

Na podstawie wyników z posteru konferencyjnego *Nadzieja-Kozioł 2019* dotyczących podgrupy chorych na RZS o aktywności umiarkowanej przeprowadzono analizę bezpieczeństwa TOC+csDMARD względem csDMARD w czasie 24 tygodni. Oceniano częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych – chorzy z umiarkowaną postacią RZS z nieprawidłową odpowiedzią na csDMARD (z DAS28 >3,2 i ≤5,1 na początku badania) [badanie TOWARD]

Punkt końcowy	Okres obserwacji	TOC+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane (poster konf. Nadzieja-Kozioł 2019)								
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	24 tyg.	5 (6,0)	84	2 (3,4)	58	1,77 (0,33; 9,46)	0,03 (-0,04; 0,09)	NIE
Wykresy słupkowe przedstawiające częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych dla TOC+csDMARD i PLC+csDMARD w czasie 24 tygodni.								

[Redacted]								
[Redacted]								
[Redacted]								

Analiza statystyczna przeprowadzona w grupie pacjentów z umiarkowaną postacią RZS dla częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem [Redacted] wykazała brak znamiennej statystycznie różnic pomiędzy TOC+csDMARD względem csDMARD [Redacted] w czasie 24 tygodni punktów końcowych.

Porównanie bezpośrednio TOC+csDMARD względem csDMARD – RZS o umiarkowanej do ciężkiej postaci

Do oceny bezpieczeństwa TOC+csDMARD względem csDMARD włączono wysokiej jakości badania randomizowane: *Baek 2018*; *CHARISMA*; *LITHE*; *MEASURE*; *OPTION*; *ROSE* i *TOWARD*.

W powyższych badaniach uczestniczyli chorzy o umiarkowanej do ciężkiej aktywności RZS. Wyniki przedstawiono dla 20-tygodniowego okresu obserwacji (badanie *CHARISMA*), 24-tygodniowego okresu obserwacji (badania *Baek 2018*, *OPTION*, *MEASURE*, *ROSE*, *TOWARD*) oraz dla 52 tygodni (badanie *LITHE*).

Zgony

Wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej dla częstości występowania zgonów wykazały brak różnic pomiędzy grupami. Szczegółowe wyniki analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Częstość występowania zgonu

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	TOC+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Zgony ogółem								
<i>Baek 2018</i>	24 tyg.	0 (0,0)	48	0 (0,0)	51	n/o	0,0000 (-0,04; 0,04)	NIE
<i>ROSE (Yazici 2012)</i>		3 (0,7) [#]	409	0 (0,0)	205	3,54 (0,18; 68,83)	0,01 (-0,004; 0,02)	NIE
<i>TOWARD (Genovese 2008)</i>		2 (0,2) [*]	802	2 (0,5) [*]	414	0,52 (0,07; 3,67)	-0,002 (-0,01; 0,01)	NIE
Wynik metaanalizy		5 (0,4)	1259	2 (0,3)	670	1,12 (0,25; 5,02)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	TOC+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
LITHE (Kremer 2011)	52 tyg.	4 (1,0)**	399	2 (0,5)***	392	1,97 (0,36; 10,84)	0,005 (-0,01; 0,02)	NIE
Zgony prawdopodobnie związane z badanym lekiem								
ROSE (Yazici 2012)	24 tyg.	2 (0,5)^	409	0 (0,0)	205	4,50 (0,24; 85,19)	0,005 (-0,01; 0,01)	NIE
LITHE (Kremer 2011)	52 tyg.	1 (0,3)^^	399	1 (0,3)^^	392	0,98 (0,06; 15,76)	-0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

2 zgony uznano za prawdopodobnie związane z badanym lekiem, natomiast 1 zgon uznano za niezwiązany z badanym lekiem (miażdżycza tętnic wieńcowych)

* przyczyną zgonu w grupie badanej był udar krwotoczny oraz pozabiegowe powikłania po potrójnym pomostowaniu aortalno-wieńcowym, a w grupie kontrolnej zapalenie płuc i niedrożność jelit

** przyczyną zgonu chorych były: krwotok mózgowy, zakażenie przewodu pokarmowego, odoskrzelowe zapalenie płuc i posocznica

*** przyczyną zgonu 1 chorego była zatorowość płucna, która wystąpiła podczas przyjmowania terapii ratunkowej (TOC 4 mg/kg+MET), zgon u drugiego chorego nastąpił z powodu ziarniniakowości Wegenera

^ przyczyną zgonów była posocznica oraz udar krwotoczny

^^ przyczyną zgonu było zakażenie przewodu pokarmowego

^^^ przyczyną zgonu była zatorowość płucna

Zdarzenia niepożądane ogółem

Nie wykazano znamiennej różnicy statystycznej między TOC+csDMARD względem PLC+csDMARD w stosunku do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem.

W wyniku analiz statystycznych opracowanych w celu oceny różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem stwierdzono brak różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 20 tygodni. Stwierdzono natomiast istotnie statystycznie wyższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie badanej w czasie 24 tygodni.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem

Badanie (publikacja)	Okres obserw.	TOC+csDMARD		PLC+csDMARD		OR (95% CI)	RD / NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane (TEAE) ogółem								
CHARISMA (Maini 2006)	20 tyg.	7 (14,0)	50	2 (4,1)	49	3,83 (0,75; 19,43)	0,10 (-0,01; 0,21)	NIE
OPTION* (Smolen 2008)	24 tyg.	6 (2,9) [§]	206	3 (1,5) [#]	204	2,01 (0,50; 8,15)	0,01 (-0,01; 0,04)	NIE
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem								
OPTION (Smolen 2008)[®]	24 tyg.	13 (6,3)	206	12 (5,9)	204	1,08 (0,48; 2,42)	RD = 0,004 (-0,04; 0,05)	NIE
ROSE (Yazici 2012)		30 (7,3)	409	11 (5,4)	205	1,40 (0,68; 2,85)	RD = 0,02 (-0,02; 0,06)	NIE
TOWARD (Genovese 2008)		54 (6,7)	802	18 (4,3)	414	1,59 (0,92; 2,75)	RD = 0,02 (-0,002; 0,05)	NIE
Wynik metaanalizy		97 (6,8)	1417	41 (5,0)	823	1,41 (0,96; 2,06)	RD = 0,02 (-0,00; 0,04)	NIE
Zdarzenia niepożądane (TEAE) ogółem								
CHARISMA (Maini 2006)	20 tyg.	27 (54,0) [®]	50	23 (46,9) [®]	49	1,33 (0,60; 2,92)	RD = 0,07 (-0,13; 0,27)	NIE
Zdarzenia niepożądane ogółem								
Baek 2018	24 tyg.	43 (89,6)	48	31 (60,8)	51	5,55 (1,88; 16,39)	RD = 0,29 (0,13; 0,45) NNH = 3 (2; 7)	TAK

OPTION (Smolen 2008)	143 (69,4)	206	129 (63,2)	204	1,32 (0,88; 1,99)	RD = 0,06 (-0,03; 0,15)	NIE
ROSE (Yazici 2012)	290 (70,9)	409	122 (59,5)	205	1,66 (1,17; 2,36)	RD = 0,11 (0,03; 0,19) NNH = 9 (5; 33)	TAK
TOWARD (Genovese 2008)	584 (72,8)	802	253 (61,1)	414	1,70 (1,33; 2,19)	RD = 0,12 (0,06; 0,17) NNH = 8 (5; 16)	TAK
Wynik metaanalizy	1060 (72,4)	1465	535 (61,2)	874	1,67 (1,40; 2,00)	RD = 0,11 (0,07; 0,15) NNH = 9 (6; 14)	TAK

* ciężkie zdarzenia niepożądane prawdopodobnie lub możliwie związane z leczeniem ogółem

\$ odnotowano 7 zdarzeń u 6 chorych, w tym: zapalenie tkanki łącznej (tydzień 8., u 2 chorych), zapalenie płuc (tydzień 12.), ropień okołouchyłkowy (tydzień 1.), zakażenie górnych dróg oddechowych (tydzień 15.), udar naczyniowo-mózgowy (tydzień 20. U jednego z chorych z zapaleniem tkanki łącznej) i idiopatyczne zwłóknienie płuc (tydzień 13.; chorego szybko wyleczono po wdrożeniu odpowiedniej terapii)

w tym: zakażenie dróg moczowych (tydzień 19.), dysfajza (zaburzenie siły i dźwięczności głosu; tydzień 24.) i rak kolczystokomórkowy skóry (tydzień 9.)

@ ponad 90% zdarzeń niepożądanych miało łagodne lub umiarkowane nasilenie

TEAE – ang. treatment-emergent adverse event (w badaniu CHARISMA definiowane jako każde zdarzenie, które wystąpiło po rozpoczęciu podawania badanego leku lub które wystąpiło przed rozpoczęciem podawania leku, ale uległo znacznemu pogorszeniu po rozpoczęciu terapii)

Szczegółowe zestawienie poszczególnych zdarzeń niepożądanych (także ciężkich) tocilizumabu przedstawiono w AKL wnioskodawcy w Rozdziale 3.17. *Ocena bezpieczeństwa TOC+csDMARD względem csDMARD – porównanie bezpośrednie.*

Ocena długookresowego bezpieczeństwa tocilizumabu

Na podstawie wyników z badania **Baek 2018** możliwa była ocena długookresowego bezpieczeństwa tocilizumabu stosowanego w skojarzeniu z csDMARD. Okres obserwacji obejmujący przedłużenie badania wynosił łącznie 72 tygodnie (24 tygodnie badania randomizowanego + 48 tygodni przedłużenia badania). W ramach przedłużenia, 89 chorych z obu grup początkowych otrzymywało TOC i.v. w dawce 8 mg.

Dodatkowo długookresowe bezpieczeństwo TOC oceniano także na podstawie wyników z badania **LITHE** raportowanych dla okresu 2 i 5 lat (104 i 260 tyg.). W badaniu **LITHE** chorych pierwotnie zrandomizowano do otrzymywania zaślepionego TOC+csDMARD (i.v. w dawce 8 mg lub 4 mg) lub PLC+csDMARD. Po ukończeniu 1. roku badania większość chorych zmieniło terapię na TOC 8 mg podawany w sposób niezaślepiony. Po ukończeniu drugiego roku badania chorzy mogli dołączyć do otwartego, jednoramiennego przedłużenia badania.

W 52. tygodniu 68% chorych przyjmujących zaślepienie PLC+csDMARD oraz 62% chorych przyjmujących zaślepienie TOC 8 mg/kg + csDMARD zmieniło terapię na TOC 8 mg/kg + csDMARD podawane w sposób niezaślepiony. Odpowiednio jedynie 15% i 23% chorych pozostało przy pierwotnie przypisanej interwencji. Pod koniec drugiego roku badania (okres obserwacji 104 tygodnie) z 287 chorych pierwotnie zrandomizowanych do przyjmowania PLC (w 0. tygodniu badania), którzy pozostali w badaniu, jedynie 22 (7,7%) chorych wciąż przyjmowało pierwotnie przypisaną terapię. W grupie chorych pierwotnie otrzymujących TOC 8 mg/kg utrzymało się 49 (15,8%) z 311 chorych zrandomizowanych, którzy pozostali w badaniu. Wyniki z publikacji **Fleischmann 2013** dla TOC+csDMARD vs PLC+csDMARD przedstawione dla okresów obserwacji powyżej 52 tygodni są więc nieporównywalne, gdyż w rzeczywistości większość chorych w grupie PLC+csDMARD od początku drugiego roku badania przyjmowała aktywne leczenie.

W publikacji **Kremer 2016** wyniki przedstawiono łącznie dla całej populacji TOC, czyli wszystkich chorych, którzy w badaniu otrzymali co najmniej jedną dawkę TOC. W grupie tej znajdowali się wszyscy chorzy, którzy w trakcie badania przyjmowali TOC w dawce 8 mg/kg lub 4 mg/kg (wyniki dla tej grupy nie były przedstawiane w niniejszej analizie) oraz chorzy pierwotnie przypisani do grupy PLC+csDMARD, którzy zmienili terapię na ratunkową w pierwszym etapie badania lub w etapie otwartym rozpoczęli przyjmowanie TOC 8 mg/kg.

Długookresowe bezpieczeństwo z badania **LITHE** przedstawione jest na podstawie publikacji **Fleischmann 2013** oraz **Kremer 2016** dla wszystkich chorych, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę TOC

– dane zbiorcze odpowiednio dla 983 chorych (104 tyg.) oraz 1149 chorych (260 tyg.). W 104. tygodniu spośród 983 chorych, u 451 chorych zmieniona została terapia z TOC 4 mg lub PLC na TOC 8 mg.

W ramach uzupełnienia analizy przedstawiono wyniki przedłużenia badania **BREVACTA** z publikacji *Kivitz 2018*. Okres obserwacji wynosił 96 tygodni. Ponieważ w ramach przedłużenia badania po 24 tygodniach badania chorzy z grupy placebo zostali przydzieleni do leczenia tocilizumabem, przedstawiono wyłącznie wyniki dla grupy TOC+csDMARD.

Ponadto zaprezentowano wyniki z publikacji *Kivitz 2016* dotyczące profilu bezpieczeństwa chorych leczonych tocilizumabem podawanym podskórnie, którzy ukończyli uprzednio badanie **BREVACTA** lub **SUMMACTA**. W ramach tego badania chorzy otrzymywali TOC s.c. co tydzień (qw) lub co 2 tygodnie (q2w) przez kolejne 84 tygodni. Analizie poddano dane dla obu grup osobno.

Zgony

W ramach przedłużeń badań raportowano: 1 zgon w czasie 72 tygodni, 8 zgonów (0,8% chorych) w czasie 104 tygodni oraz 22 zgonów (1,9% chorych) w czasie 260 tygodni (5 lat).

W czasie 96 tygodni trwania badania zgony raportowano u 7 (1,6%) chorych otrzymujących TOC s.c. W przedłużeniu badania o 84 tygodnie (dane dla chorych z badania **BREVACTA** i **SUMMACTA**) nie obserwowano dodatkowych przypadków zgonów.

Wyniki analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Częstość występowania zgonu

Interwencja	Badanie (publikacja)		Okres obserwacji	TOC+csDMARD	
				n (%)	N
Zgony ogółem					
TOC + csDMARD	Baek 2018		72 tyg.	1 (1,1)*	89
	LITHE (Fleischmann 2013)		104 tyg.	8 (0,8)**	983
	LITHE (Kremer 2016)		260 tyg.	22 (1,9)	1149
TOC s.c. + csDMARD	BREVACTA (Kivitz 2018)	TOC q2w	96 tyg.	7 (1,6)^	437
	BREVACTA+ SUMMACTA (Kivitz 2016)	TOC qw	96-97 tyg. + 84 tyg.	0 (0,0)^	173
		TOC q2w		0 (0,0)^	44

*zgon nastąpił wskutek posocznicy z powodu wystąpienia zakażenia dróg moczowych

**przyczyny zgonu: rak połączenia przełykowo-żołądkowego, czerniak złośliwy z przerzutami, gruczolakorak płuc z przerzutami, kardiomiopatia, krwotok mózgowy, zakażenie żołądka lub jelit, odoskrzelowe zapalenie płuc, sepsa (chorzy przyjmujący TOC 8 mg). Ogólnie w ciągu 104 tygodni badania wystąpiło 10 zgonów, w tym 4 w ciągu 2. roku. Wszyscy chorzy, którzy zmarli w ciągu 2. roku badania otrzymywali terapię TOC 8 mg/kg + MTX jako pierwotną terapię lub po zmianie terapii z TOC 4 mg/kg + MTX

^ w przedłużeniu badania u 2 chorych zgon nastąpił wskutek zawału mięśnia sercowego, u 1 chorego wskutek gorączki i u 1 chorego wskutek duszniczy bolesnej

^^ w przedłużeniu badania (dane z Kivitz 2016) nie obserwowano dodatkowych przypadków zgonów.

Zdarzenia niepożądane ogółem

Podczas 72 tygodni badania *Baek 2018* ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 26% chorych. W badaniu na większej próbie chorych oraz z dłuższym okresem obserwacji ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 15% chorych po 104 tygodniach oraz u 27% chorych po 260 tygodniach trwania badania. Natomiast zdarzenia niepożądane ogółem podczas przedłużeń badań *Baek 2018* i *LITHE* wystąpiły u większości chorych (około 94%).

Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano 69 razy u 437 chorych przyjmujących tocilizumab s.c. w czasie 96 tygodnia trwania badania **BREVACTA**. W przedłużeniu badań **BREVACTA** i **SUMMACTA** ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 11% i 9% chorych otrzymujących odpowiednio TOC co tydzień lub co 2 tygodnie.

Odnotowano 2050 przypadków zdarzeń niepożądanych ogółem na 437 chorych w badaniu **BREVACTA** (96 tyg.) oraz 954 zdarzeń na 217 chorych w przedłużeniu badań **BREVACTA** i **SUMMACTA**.

Tabela 24. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem

Interwencja	Badanie (publikacja)	Okres obserwacji	TOC+csDMARD		
			n (%)	N	
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem					
TOC + csDMARD	<i>Baek 2018</i>	72 tyg.	23 (25,8)	89	
	<i>LITHE (Fleischmann 2013)</i>	104 tyg.	150 (15,3)	983	
	<i>LITHE (Kremer 2016)</i>	260 tyg.	315 (27,4)	1149	
TOC s.c. + csDMARD	<i>BREVACTA (Kivitz 2018)</i>	TOC q2w	96 tyg.	Liczba zdarzeń	N
				69	437
	<i>BREVACTA+ SUMMACTA (Kivitz 2016)</i>	TOC qw	96-97 tyg. + 84 tyg.	30*	173
TOC q2w		7**		44	
Zdarzenia niepożądane ogółem					
TOC + csDMARD	<i>Baek 2018</i>	72 tyg.	84 (94,4)	89	
	<i>LITHE (Kremer 2016)</i>	260 tyg.	1081 (94,1)	1149	
TOC s.c. + csDMARD	<i>BREVACTA (Kivitz 2018)</i>	TOC q2w	96 tyg.	Liczba zdarzeń	N
				2050	437
	<i>BREVACTA+ SUMMACTA (Kivitz 2016)</i>	TOC qw	96-97 tyg. + 84 tyg.	821^	173
TOC q2w		133^^		44	

* 19 (11,0%) chorych

** 4 (9,1%) chorych

^ 146 (84,4%) chorych

^^ 33 (75,0%) chorych

Szczegółowe zestawienie poszczególnych zdarzeń niepożądanych (także ciężkich) zaobserwowanych podczas długoterminowej oceny bezpieczeństwa tocilizumabu przedstawiono w AKL wnioskodawcy w *Rozdziale 3.23.2. Ocena długookresowego bezpieczeństwa tocilizumabu s.c.* i *Rozdziale 3.24. Ocena długookresowego bezpieczeństwa TOC.*

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności na podstawie badań jednoramiennych dla TOC+csDMARD w populacji chorych z umiarkowaną postacią choroby

Do analizy włączono jednoramienne badanie eksperymentalne *Ruiz-Limon 2017* oraz retrospektywne, kohortowe badanie z grupą kontrolną *Wakabayashi 2011*. Z uwagi na kryterium populacji z badania *Wakabayashi 2011* w poniżej przedstawiono jedynie grupę chorych wcześniej nieleczonych lekami z grupy anty-TNF (grupa anty-TNF *naive*). Badanie *Ruiz-Limon 2017* zostało zaklasyfikowane do kategorii IID, a badanie *Wakabayashi 2011* do kategorii IIID wg klasyfikacji doniesień naukowych. Każde z badań przeprowadzono w jednym ośrodku. Badanie *Ruiz-Limon 2017* finansowano z zewnętrznych źródeł, natomiast w badaniu *Wakabayashi 2011* nie podano źródeł finansowania. Okres obserwacji w obu badaniach wynosił 24 tygodnie.

W badaniach *Ruiz-Limon 2017* oraz *Wakabayashi 2011* uczestniczyli chorzy na RZS rozpoznane zgodnie z kryteriami ACR. W badaniu *Wakabayashi 2011* chorzy charakteryzowali się wystąpieniem niepowodzenia terapii co najmniej 1 csDMARD lub lekiem z grupy anty-TNF (grupa anty-TNF *switched* nie uwzględniona w niniejszej analizie). Chorzy w badaniu *Ruiz-Limon 2017* charakteryzowali się umiarkowaną aktywnością choroby. W badaniu *Wakabayashi 2011* uczestniczyli chorzy z aktywnością choroby niską do ciężkiej, przy czym wyniki przedstawiano również w podgrupach wydzielonych ze względu na początkową aktywność choroby. W momencie rozpoczęcia badania 43,5% chorych

wykazywało umiarkowaną aktywność choroby. Początkowy średni wskaźnik DAS28 w badaniu *Ruiz-Limon 2017* wynosił 4,25 (SD=0,18), a w badaniu *Wakabayashi 2011* 4,6 (SD=1,4).

Liczebność populacji w badaniu *Ruiz-Limon 2017* wyniosła 20 chorych w grupie TOC+csDMARD. W badaniu *Wakabayashi 2011* do grupy TOC (anty-TNF *naive*) włączono 46 chorych, przy czym 20 (43,5%) chorych wykazywało umiarkowaną aktywność choroby.

W badaniu *Ruiz-Limon 2017* interwencję stanowił TOC s.c. w dawce 162 mg podawany raz w tygodniu, a badaniu *Wakabayashi 2011* TOC w dawce 8mg/kg podawany co 4 tygodnie w postaci infuzji dożylniej. Leczenie wspomagające w badaniu *Ruiz-Limon 2017* obejmowało podawanie csDMARD (NLPZ, MTX, GKS, leflunomid, witamina D, hydroksychlorochina). W badaniu *Wakabayashi 2011* w ramach leczenia wspomagającego podawano GKS, NLPZ i csDMARD.

Tabela 25. Zmiana średniej wartości wskaźnika DAS28 [Ruiz-Limon 2017]

Badanie	Okres obserwacji	Wartość początkowa, średnia (SD)	N	Wartość końcowa, średnia (SD)	N	MD (SD)	IS
Zmiana średniej wartości wskaźnika DAS28 względem wartości początkowych							
<i>Ruiz-Limon 2017</i>	24 tyg.	4,25 (0,18)	20	2,90 (0,42)	20	-1,35 (2,40)	TAK p=0,021

W badaniu *Ruiz-Limon 2017* odnotowano istotną statystycznie zmianę wartości wskaźnika DAS28 w stosunku do wartości początkowej.

Tabela 26. Częstość występowania zmiany aktywności choroby wg wskaźnika DAS28 [Wakabayashi 2011]

Badanie	Podgrupa chorych	Okres obserwacji	TOC+csDMARD	
			n (%)	N
Kliniczna remisja choroby (DAS28 <2,6)				
<i>Wakabayashi 2011</i>	Chorzy wcześniej nieleczeni anty-TNF	Początek badania	0 (0,0)	46
		12 tyg.	30 (65,2)	
		24 tyg.	32 (69,6)	
Niska aktywność choroby (DAS28 ≤3,2)				
<i>Wakabayashi 2011</i>	Chorzy wcześniej nieleczeni anty-TNF	Początek badania	7 (15,2)	46
		12 tyg.	10 (21,7)	
		24 tyg.	7 (15,2)	
Umiarkowana aktywność choroby (DAS28 >3,2 i ≤5,1)				
<i>Wakabayashi 2011</i>	Chorzy wcześniej nieleczeni anty-TNF	Początek badania	20 (43,5)	46
		12 tyg.	5 (10,9)	
		24 tyg.	6 (13,0)	
Wysoka aktywność choroby (DAS28 >5,1)				
<i>Wakabayashi 2011</i>	Chorzy wcześniej nieleczeni anty-TNF	Początek badania	19 (41,3)	46
		12 tyg.	1 (2,2)	
		24 tyg.	1 (2,2)	

W badaniu *Wakabayashi 2011* na początku badania w grupie 46 chorych uczestniczyło 20 chorych (43,5%) z wyjściową umiarkowaną aktywnością choroby oraz 19 chorych (41,3%) z ciężką aktywnością choroby.

Po 12 tygodniach terapii kliniczną remisję osiągnęło ponad 65% chorych, a po 24 tygodniach terapii blisko 70% chorych. Po 12 i 24 tygodniach terapii chorzy z tej podgrupy uzyskali niższą aktywność

choroby. Ponadto po 24 tygodniach terapii pozostał tylko jeden chory z wysoką aktywnością choroby (na początku badania w podgrupie chorych z wysoką aktywnością choroby znajdowało się 19 osób).

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

Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego RoActemra

Źródło: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/roactemra>

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa – chorzy na RZS

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych (występujących u $\geq 5\%$ chorych leczonych tocilizumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami z grupy DMARD) należały zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowej i gardła, ból głowy, nadciśnienie tętnicze i zwiększenie aktywności AIAT.

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

Profil bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu oceniono w 4 badaniach kontrolowanych placebo (badania II, III, IV i V), w badaniu, w którym grupa kontrolna otrzymywała metotreksat (badanie I) oraz w fazach przedłużonych tych badań.

Okres badania kontrolowanego z podwójnie ślełą próbą wynosił 6 miesięcy w czterech badaniach (badanie I, III, IV i V) oraz do 2 lat w jednym badaniu (badanie II). W kontrolowanych badaniach z podwójnie ślełą próbą, 774 pacjentów otrzymywało tocilizumab w dawce 4 mg/kg mc. w skojarzeniu z MTX, 1870 pacjentów otrzymywało tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. w skojarzeniu z MTX lub innym lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby (ang. DMARD), a 288 chorych otrzymywało tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. w monoterapii.

Analizą długookresowej ekspozycji na tocilizumab objęto populację wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę tocilizumabu w okresie badania z podwójnie ślełą próbą lub w otwartej fazie przedłużenia badania. Z całkowitej liczby 4009 pacjentów, 3577 było leczonych tocilizumabem przez co najmniej 6 miesięcy, 3296 przez co najmniej 1 rok, 2806 przez co najmniej 2 lata, 1222 przez co najmniej 3 lata.

Działania niepożądane występujące w badaniach klinicznych i (lub) w okresie po wprowadzeniu produktu RoActemra do obrotu, oparte na zgłoszeniach spontanicznych, przypadkach opisanych w piśmiennictwie oraz przypadkach występujących w programach badań nieinterwencyjnych zostały wymienione w tabeli poniżej i przedstawiono je według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Każde działanie niepożądane zostało przyporządkowane do odpowiedniej kategorii częstości występowania zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) lub niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 27. Działania niepożądane występujące u chorych na RZS otrzymujących tocilizumab w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem lub innymi lekami z grupy DMARD w okresach badań kontrolowanych z podwójnie ślełą próbą lub po wprowadzeniu produktu do obrotu

MedDRA Klasyfikacja układów i narządów	Kategorie częstości z zastosowaniem zalecanej terminologii		
	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Zapalenie podskórnej tkanki łącznej, zapalenie płuc, opryszczka wargowa, półpasiec	Zapalenie uchyłków jelita
Zaburzenia żołądka i jelit		Ból brzucha, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wrzód żołądka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka, świąd, pokrzywka	

Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy, zawroty głowy	
Badania diagnostyczne		Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, zwiększenie masy ciała, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej*	
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie tętnicze	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Leukopenia, neutropenia, hipofibrinogenemia	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipercholesterolemia*		Hipertriglicydemia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Obrzęk obwodowy, reakcje nadwrażliwości	
Zaburzenia oka		Zapalenie spojówek	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel, duszność	
Zaburzenia nerek			Kamica nerkowa
Zaburzenia endokrynologiczne			Niedoczynność tarczycy

* łącznie z przypadkami zbieranymi podczas rutynowego monitorowania parametrów laboratoryjnych.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa tocilizumabu (162 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce)

Profil bezpieczeństwa opiera się na danych pochodzących od 4510 chorych eksponowanych na produkt leczniczy RoActemra w badaniach klinicznych; większość z tych chorych 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 leczniczego 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.

Działania niepożądane występujące w badaniach klinicznych i (lub) w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego RoActemra do obrotu, oparte na zgłoszeniach spontanicznych, przypadkach opisanych w piśmiennictwie oraz przypadkach występujących w programach badań nieinterwencyjnych zostały wymienione w tabeli poniżej i przedstawiono je według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. Każde działanie niepożądane zostało przyporządkowane do odpowiedniej kategorii częstości występowania zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) lub niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 28. Częstość występowania działań niepożądanych leczonych tocilizumabem

MedDRA Klasyfikacja układów i narządów	Kategorie częstości z zastosowaniem zalecanej terminologii		
	Bardzo częste	Częste	Niezbyt częste
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	Leukopenia, Neutropenia, Hipofibrinogenemia	-
Zaburzenia endokrynologiczne	-	-	Niedoczynność tarczycy
Zaburzenia narządu wzroku	-	Zapalenie spojówek	-

Zaburzenia żołądka i jelit	-	Ból brzucha, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej żołądka	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wrzód żołądka
Zaburzenia ogólnoustrojowe i odczyny w miejscu podania leku	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	Obrzęki obwodowe, reakcje nadwrażliwości	-
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych	Zapalenie podskórnej tkanki łącznej, zapalenie płuc, opryszczka wargowa, półpasiec	Zapalenie uchyłków jelita
Badania laboratoryjne	-	Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, zwiększenie masy ciała, zwiększenie bilirubiny całkowitej*	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipercholesterolemia*	-	Hipertrójglicydemia
Zaburzenia układu nerwowego	-	Ból głowy, zawroty głowy	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	-	Kamica nerkowa
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	Kaszel, duszność	-
Zaburzenia w obrębie skóry i tkanki podskórnej	-	Wysypka, świąd, pokrzywka	-
Zaburzenia naczyń	-	Nadciśnienie	-

*obejmuje wzrost wykryty w czasie rutynowego monitorowania laboratoryjnego;

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa tocilizumabu (162 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) – chorzy na RZS

Bezpieczeństwo stosowania produktu RoActemra oceniano w 5 kontrolowanych badaniach III fazy prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby i fazach przedłużonych tych badań.

Cała populacja kontrolna obejmuje wszystkich pacjentów uczestniczących w fazach leczenia prowadzono metodą podwójnie ślepej próby każdego badania głównego od randomizacji do pierwszej zmiany w schemacie leczenia lub do upływu dwóch lat. Okres leczenia kontrolowanego w 4 badaniach wynosił 6 miesięcy, a w 1 badaniu wynosił on do 2 lat. W kontrolowanych badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby 774 pacjentów otrzymywało produkt RoActemra w dawce 4 mg/kg mc. w skojarzeniu z MTX, 1870 pacjentów otrzymywało tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. w skojarzeniu z MTX/innymi lekami z grupy DMARD, a 288 pacjentów otrzymywało tocilizumab w dawce 8 mg/kg mc. w monoterapii.

Cała populacja z ekspozycją na lek obejmowała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę produktu RoActemra w okresie leczenia kontrolowanego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby lub w otwartej fazie przedłużonej badań. Spośród 4009 pacjentów stanowiących tę populację, 3577 otrzymywało leczenie przez co najmniej 6 miesięcy, 3296 otrzymywało leczenie przez co najmniej jeden rok; 2806 otrzymywało leczenie przez co najmniej 2 lata, a 1222 otrzymywało leczenie przez 3 lata.

Komunikaty URPL (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejskiej Agencji Leków) i FDA (Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków)

• URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych)

Na stronie URPLW MiPB odnaleziono 2 dokumenty:

- W dokumencie z 2019 roku wskazano, iż zaobserwowano przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby wywołanego przez produkt leczniczy RoActemra, w tym ostrej niewydolności wątroby, zapalenia wątroby i żółtaczkę (w niektórych przypadkach wymagające przeszczepu). Częstość

występowania ciężkiej hepatotoksyczności określono jako rzadką (zidentyfikowano 8 przypadków uszkodzenia wątroby).

Źródło: RoActemra (tocilizumab): Rzadkie ryzyko ciężkiego uszkodzenia wątroby, w tym ostra niewydolność wątroby wymagająca przeszczepu. <http://www.urpl.gov.pl/pl/roactemra-tocilizumab-rzadkie-ryzyko-ciężkiego-uszkodzenia-wątroby-w-tym-ostra-niewydolność-0>

- W drugim dokumencie (z 2010 r.) opisano przypadek chorego, u którego po zastosowaniu produktu RoActemra, wystąpiła reakcja anafilaktyczna zakończona zgonem.

Źródło: Ważna informacja dotycząca związku między stosowaniem produktu RoActemra (tocilizumab) i wystąpieniem reakcji anafilaktycznej. (02.12.2010) <http://www.urpl.gov.pl/pl/ważna-informacja-dotycząca-związku-między-stosowaniem-produktu-roactemra@tocilizumab-i-wystąpieniem>

4.3. Komentarz Agencji

Wnioskowany program lekowy (w porównaniu z aktualnie funkcjonującym) zakłada poszerzenie populacji pacjentów o tych z umiarkowaną postacią choroby, w związku z czym dane pochodzące z badań ze znaczną przewagą pacjentów o ciężkiej postaci choroby (przy braku danych dla subpopulacji z umiarkowaną postacią choroby) nie odnoszą się do populacji wnioskowanej.

Za źródło danych klinicznych najbardziej odpowiadające populacji wnioskowanej należy uznać wyniki dla subpopulacji chorych na RZS o postaci umiarkowanej pochodzące z badania TOWARD (dane z posteru konferencyjnego Nadzieja-Kozioł 2019 [redacted]) oraz dodatkowo dane z jednoramiennego badania eksperymentalnego Ruiz-Limon 2017 oraz retrospektywnego, kohortowego badania z grupą kontrolną Wakabayashi 2011.

Analiza skuteczności

[redacted]

Wyniki uzyskane w badaniu TOWARD w czasie 24 tygodni wskazują na wyższą skuteczność TOC+csDMARD względem PLC+csDMARD – odpowiedź ACR20 (61% vs 24%), ACR50 (37% vs 10%) i ACR70 (19% vs 3%) występowała istotnie statystycznie częściej w grupie chorych z umiarkowaną postacią RZS poddanych terapii TOC+csDMARD w porównaniu z tymi, którzy przyjmowali PLC + csDMARD.

Wyniki, które uzyskano w podgrupie chorych z umiarkowaną postacią RZS są spójne z wynikami uzyskanymi w populacji ogólnej badania TOWARD (chorzy z umiarkowaną do ciężkiej postaci RZS), ale należy zwrócić uwagę, że poszczególne wartości się od siebie różnią (np. występowanie odpowiedzi ACR70 w 12 tyg. – dla populacji ogólnej badania jest to różnica 11% vs 1,9% [IS], a w przypadku populacji z umiarkowaną postacią RZS: [redacted]).

W ramach dodatkowej analizy skuteczności uwzględniono 2 badania nierandomizowane. W badaniu Ruiz-Limon 2017 odnotowano istotną statystycznie zmianę wartości wskaźnika DAS28 w stosunku do wartości początkowej (MD= -1,35; SD 2,40). W badaniu Wakabayashi 2011 na początku badania w grupie 46 chorych uczestniczyło 20 chorych (43,5%) z wyjściową umiarkowaną aktywnością choroby oraz 19 chorych (41,3%) z ciężką aktywnością choroby. Po 12 tygodniach terapii kliniczną remisję osiągnęło ponad 65% chorych, a po 24 tygodniach terapii blisko 70% chorych. Po 12 i 24 tygodniach terapii chorzy z tej podgrupy uzyskali niższą aktywność choroby. Po 24 tygodniach terapii pozostał tylko jeden chory z wysoką aktywnością choroby.

Analiza bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa uzyskane w populacji chorych o umiarkowanej aktywności choroby wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa TOC+csDMARD względem csDMARD. Wyniki oparto o częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem [redacted]

Wyniki analizy bezpieczeństwa porównania TOC+csDMARD vs csDMARD wskazują na akceptowalne bezpieczeństwo tocilizumabu w leczeniu chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ocenie częstości występowania zgonów, zgonów związanych z lekiem (wyniki metaanalizy) i ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem. Różnice znamienne statystycznie na niekorzyść tocilizumabu raportowano w ocenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem: 72,4% vs 61,2% (metaanaliza badań *Baek 2018*, *OPTION*, *ROSE* i *TOWARD*).

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

Celem analizy było określenie opłacalności stosowania w Polsce tocilizumabu (RoActemra) w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej) w ramach programu lekowego.

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności

Porównywane interwencje

TOC + csDMARDs¹⁰ vs csDMARDs.

W skład grupy csDMARDs wnioskodawca uwzględnił następujące substancje: metotreksat, sulfasalazyna, chlorochina, leflunomid.

W analizie wnioskodawcy uwzględniono również porównanie z adalimumabem (ADA + csDMARDs), który nie jest finansowany w umiarkowanej postaci RZS w ramach obecnego programu lekowego B.33. Wyniki dla porównania TOC + csDMARDs vs ADA + csDMARDs znajdują się w materiałach wnioskodawcy.

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) i perspektywa wspólna NFZ i pacjenta.

Horyzont czasowy

Dożywotni (25-letni).

Dyskontowanie

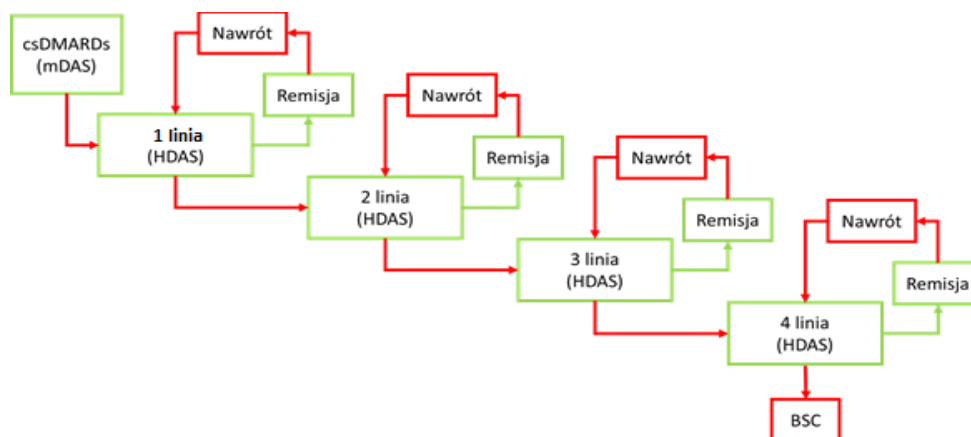
Roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Model

Na podstawie kwartalnych sprawozdań NFZ dotyczących liczby pacjentów stosujących leki biologiczne w programie lekowym B.33. *Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* z kwartalnych sprawozdań NFZ, w analizie podstawowej uwzględniono, że pacjenci zarówno w ramieniu TOC + csDMARDs jak i csDMARDs w pierwszej kolejności otrzymują tocilizumab, następnie 2 leki z grupy inhibitorów TNF α (adalimumab i certolizumab pegol) i ostatecznie rytuksymab. Po stwierdzeniu nieskuteczności 4 leków biologicznych w ramach programu lekowego pacjenci będą stosować wyłącznie BSC.

¹⁰ leki modyfikujące przebieg choroby (ang. *disease modifying antirheumatic drugs*, csDMARDs)

Obecna praktyka kliniczna (ramię csDMARDs)

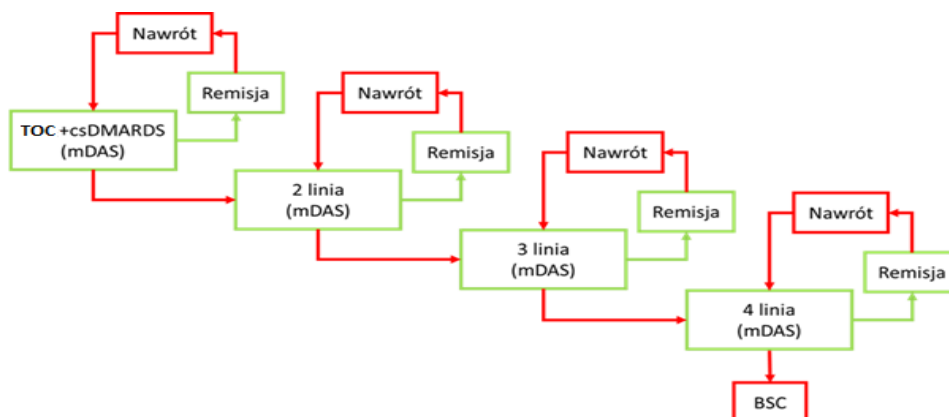


Rysunek 3. Struktura ramienia csDMARDs

mDAS – umiarkowana aktywność choroby; **HDAS** - ciężka aktywność choroby; **csDMARDs** - leki modyfikujące przebieg choroby; **BSC** – najlepsze leczenie wspomagające

W ramieniu csDMARDs uwzględniono, że chory z umiarkowaną aktywnością choroby (mDAS) kontynuuje leczenie z zastosowaniem syntetycznych leków modyfikujących przebieg do czasu stwierdzenia ciężkiej aktywności choroby (HDAS), definiowanej jako wynik DAS 28 powyżej 5,1. Wówczas pacjent kwalifikuje się do obecnego programu lekowego B.33. i kontynuuje leczenie zgodnie z zapisami programu. Pacjent może stosować substancję aktywną w ramach programu lekowego przez maksymalnie 18 miesięcy.

Wnioskowana interwencja (ramię TOC + csDMARDs)



Rysunek 4. Struktura ramienia TOC + csDMARDs

mDAS – umiarkowana aktywność choroby; **TOC** – tocilizumab; **csDMARDs** - leki modyfikujące przebieg choroby; **BSC** – najlepsze leczenie wspomagające

W ramieniu TOC + csDMARDs uwzględniono, że chory z umiarkowaną aktywnością choroby rozpoczyna leczenie od tocilizumabu w programie lekowym. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie oceniany jest stopień aktywności choroby, a następnie podejmowana decyzja o dalszym leczeniu. Zgodnie z projektem *Programu lekowego*, w przypadku chorych z umiarkowaną aktywnością choroby, wykluczenie następuje w przypadku nie stwierdzenia po 3 miesiącach (± 14 dni) od pierwszego podania tocilizumabu zmniejszenia wartości wskaźnika DAS28 o co najmniej 0,6 a po 6 miesiącach (± 28 dni) od pierwszego podania tocilizumabu nie osiągnięcia remisji lub niskiej aktywności choroby, gdy osiągnięcie w tym czasie remisji nie jest możliwe (utrzymywanie się DAS 28 na poziomie powyżej 3,2 tzn. umiarkowanej lub wysokiej aktywności choroby). W przypadku stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie chory zakwalifikuje się do zmiany leku w ramach programu lekowego na 2 linię leczenia biologicznego, bez konieczności spełnienia kryterium kwalifikacji odnoszących się do stopnia

aktywności choroby. W efekcie do drugiej linii zakwalifikują się pacjenci z umiarkowaną lub wysoką postacią choroby.

W analizie ekonomicznej uwzględniono i testowano 20 możliwych sekwencji leków biologicznych, przy czym wynik analizy podstawowej wykonano w oparciu o wariant I, jako najbardziej prawdopodobny, zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym na początku niniejszego rozdziału, a pozostałe ścieżki leczenia testowano w ramach analizy wrażliwości.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Efektywność interwencji

Aktywność choroby modelowano na podstawie wyniku w skali DAS 28¹¹. Efekty zdrowotne czyli wielkość oczekiwanej zmiany DAS 28 dla porównania TOC + csDMARDs vs csDMARDs przyjęto na podstawie porównania bezpośredniego z badania MEASURE.

Dla każdej linii leczenia uwzględnionej w analizie przyjęto początkową wartość DAS 28, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Początkowa wartość DAS 28 w poszczególnych stanach w modelu

Linia leczenia	csDMARDs	TOC + csDMARDs
csDMARDs	4,15	n.d.
TOC + csDMARDs (mDAS)	n.d.	4,15
TOC + csDMARDs (hDAS)	5,28	n.d.
2 linia leczenia: ADA (hDAS/mDAS)	4,35	4,26
3 linia leczenia: CER (hDAS/mDAS)	4,65	4,46
4 linia leczenia: RTX (hDAS/mDAS)	4,66	4,46
5 linia leczenia (tylko w analizie wrażliwości)	4,66	4,47
Niepowodzenie leczenia w programie lekowym (BSC)	5,28	5,28

mDAS – umiarkowana aktywność choroby; TOC – tocilizumab; csDMARDs - leki modyfikujące przebieg choroby; BSC – najlepsze leczenie wspomagające; ADA – adalimumab; CER – certolizumab pegol; RTX - rytuksymab

W analizie ekonomicznej założono, że wszyscy chorzy w ramieniu TOC + csDMARDs rozpoczynają leczenie w stanie umiarkowanej aktywności choroby (zgodnie z wnioskowanym wskazaniem) dla którego wartość DAS 28 jest większa od 3,2 i mniejsza lub równa 5,1. W związku z powyższym w analizie podstawowej przyjęto, że w stanach csDMARDs, TOC + csDMARDs (mDAS) początkowa wartość DAS 28 wynosi 4,15 (środek przedziału). W analizie wrażliwości testowano alternatywne początkowe wartości DAS 28:

- 3,21 (minimalnie większa wartość dolnej granicy przedziału),
- 5,1 (górną granicę przedziału).

Komentarz AOTMiT

Mediana wskaźnika DAS 28 w grupie tocilizumabu w badaniu MEASURE wynosiła 6,8 (przedział międzykwartylowy: 5,9 - 7,4) co wskazuje na znaczną przewagę pacjentów o ciężkiej postaci choroby. Przyjęcie w analizie ekonomicznej początkowej wartości DAS 28 jako 4,15 wskazującej na umiarkowaną postać choroby jest niezgodne z danymi z badania MEASURE, na podstawie którego modelowano efekty zdrowotne.

Uwagi AOTMiT do przyjętych w modelu danych dotyczących skuteczności klinicznej przedstawiono w rozdziale 5.3.2. *Ocena danych wejściowych do modelu.*

¹¹ Zakres wartości DAS 28 (ang. *Disease Activity Score*) znajduje się w przedziale od 0 do 9,4: <2,6 pkt – remisja; ≤3,2 – aktywność mała; >3,2 i ≤5,1 – aktywność umiarkowana; >5,1 – aktywność duża.

Koszty

W analizie ekonomicznej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszty leków (leków biologicznych i konwencjonalnych);
- koszty kwalifikacji do Programu lekowego;
- koszty monitorowania;
- koszt leczenia po niepowodzeniu leków biologicznych;
- koszty podania leków;
- koszty leczenia działań niepożądanych.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne. Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich uznano za nieróżniące zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach.

Tabela 30. Charakterystyka kosztowa preparatów RoActemra (PLN)

CH – cena hurtowa; CZN – cena zbytu netto; UCZ – rządowa cena zbytu

W obliczeniach analizy uwzględniono ponadto założenia

-
-
-
-

W tabeli poniżej przedstawiono jednostkowe koszty tocilizumabu wraz z kosztem na cykl leczenia uwzględniony w modelu (cykl długości 3 miesięcy).

Tabela 31. Średni koszt tocilizumabu za mg i cykl leczenia (PLN)

Pozostałe dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 32. Dane wejściowe do modelu

Parametr AE	Analiza podstawowa	Źródło
Ogólne		
Stopa dyskonta kosztów	5,00%	Wytyczne AOTMiT
Stopa dyskonta efektów zdrowotnych	3,50%	Wytyczne AOTMiT
Długość cyklu (w przeliczeniu na rok)	0,25	n.d.
Długość roku (dni)	365,25	Założenie
Liczba cykli w modelu	100	Założenie

Próg opłacalności	139 953,00		Ustawa o refundacji		
Dane demograficzne					
Masa ciała	70,00		Niewada 2009		
Odsetek kobiet	78%		Batko 2015		
Współczynnik ryzyka zgonu HR chorych na RZS względem populacji generalnej	1,36		Ogólnopolski program profilaktyki pierwotnej i wczesnego wykrywania reumatoidalnego zapalenia stawów		
Skuteczność terapii					
Ścieżka leczenia w analizie podstawowej	TOC→ADA→CER→RTX		Program lekowy, Kwartalne sprawozdanie NFZ		
Rozkład użyty przy modelowaniu czasu do nawrotu	Rozkład log-normalny		Brocq 2009		
Użyteczności w poszczególnych stanach w modelu w ramieniu TOC + csDMARDs oraz csDMARDs	cykl	Ramie csDMARDs		Ramie TOC+csDMARDs	Kim 2016
		csDMARDs	TOC	TOC + csDMARDs(MDAS)	
	cykl 1	0,12	0,11	0,12	
	cykl 2	0,13	0,18	0,19	
	cykl 3	0,13	0,18	0,19	
	cykl 4	0,13	0,18	0,19	
	cykl 5	0,13	0,18	0,19	
	cykl 6	0,12	0,18	0,19	
	sukces leczenia*	0,12	0,18	0,19	
niepowodzenie leczenia	0,11	0,11	0,11		
Koszty					
Koszt poszczególnych technologii w cyklu	Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania., Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. w materiałach wnioskodawcy		Obwieszczenie MZ, Dane DGL dotyczące ilości zrefundowanych leków		
Dawkowanie poszczególnych technologii medycznych	Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. w materiałach wnioskodawcy		ChPL, Santos-Moreno 2014		
Koszt kwalifikacji do Programu lekowego	338,00 PLN		Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 30/2019/DGL		
Koszty monitorowania w czasie stosowania csDMARDs w cyklu	194,69 PLN		Zarządzenie Nr 30/2019/DGL.		
Koszty monitorowania w czasie stosowania csDMARDs w cyklu	Kategoria kosztowa	Koszt w ramieniu TOC+csDMARDs /ADA+csDMARDs w cyklu		Koszt w ramieniu csDMARDs w cyklu	
		do uzyskania remisji	po uzyskaniu remisji	do uzyskania remisji	po uzyskaniu remisji
	Koszt monitorowania	194,69	194,69	100,50	57,43
Koszt podania technologii wnioskowanej w cyklu	731,00 PLN		Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 30/2019/DGL		

Tabela 34. Progowe ceny zbytu netto opakowań w II wariantach bez RSS / z uwzględnieniem RSS

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ dla porównania z refundowanym komparatorem, tj. csDMARDs przedstawiono w analizie klinicznej badanie randomizowane dowodzące wyższości TOC + csDMARDs vs csDMARDs.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości wykazano, że największy wpływ na ICUR dla porównania TOC+csDMARDs vs csDMARDs mają następujące parametry (parametry z persp. NFZ):

- minimalny horyzont czasowy – skrócenie horyzontu czasowego do 7 cykli (trwających 3 miesiące) związane jest [redacted] wartości ICUR do [redacted] PLN/QALY ([redacted] PLN/QALY z RSS);
- efekt zdrowotny csDMARDs po 3 miesiącach: przyjęcie wartości minimalnej powoduje [redacted] wartości ICUR do [redacted] PLN/QALY ([redacted] PLN/QALY z RSS), natomiast przyjęcie wartości maksymalnej powoduje [redacted] wartości ICUR do [redacted] PLN/QALY ([redacted] PLN/QALY z RSS)
- metoda szacowania jakości życia – w zależności od przyjętego źródła danych odnośnie jakości życia, wartość ICUR wynosi od [redacted] PLN/QALY ([redacted] PLN/QALY z RSS) do [redacted] PLN/QALY ([redacted] PLN/QALY z RSS)

Wielokierunkowa analiza wrażliwości

Analizę wielokierunkową wykonano w perspektywie płatnika publicznego w wariantcie z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS.



Rysunek 5. Wyniki AWW w formie graficznej dla porównania TOC+csDMARDs vs csDMARDs w wariantcie z RSS

Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w wariantcie z RSS wskazują, iż prawdopodobieństwo opłacalności wnioskowanej technologii medycznej jest równe około 98,9% dla porównania TOC+csDMARDs vs csDMARDs.



Rysunek 6. Wyniki AWW w formie graficznej dla porównania TOC+csDMARDs vs csDMARDs w wariancie bez RSS [źródło: model ekonomiczny wnioskodawcy]

Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w wariancie bez RSS wskazują, iż prawdopodobieństwo opłacalności wnioskowanej technologii medycznej jest równe około [redacted] dla porównania TOC+csDMARDs vs csDMARDs.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 35. 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?	NIE	Celem analizy było określenie opłacalności stosowania w Polsce tocilizumabu w leczeniu dorosłych chorych na RZS o umiarkowanej aktywności, natomiast do modelowania efektów zdrowotnych wnioskodawca wykorzystuje dane z badania MEASURE z przewagą pacjentów o ciężkim nasileniu RZS.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywni (25-letni) horyzont czasowy. Na podstawie analizy danych dotyczących przeżycia oceniono, że krzywa przeżycia jest wygasająca w horyzoncie 25 lat, który odpowiada 100 cyklom modelowania. Odsetek chorych dożywających 25 lat w modelu wynosi około 5%.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
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	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jedno i wielokierunkową analizę wrażliwości

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Nie zidentyfikowano błędów w strukturze ani formułach w dostarczonym modelu farmakoekonomicznym, zatem pod tym kątem model można uznać za poprawny.

Model ekonomiczny odpowiada założeniom uzgodnionego programu lekowego dotyczącego leczenia RZS, zgodnie z którym, nie jest możliwe zastosowanie więcej niż pięciu leków biologicznych, w tym nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF α w przypadku ich nieskuteczności oraz więcej niż trzech inhibitorów TNF α , jeśli przyczyną odstawienia przynajmniej jednego z nich była nietolerancja lub działania niepożądane.

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (25 lat). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.

W modelu przyjęto długość cyklu równą trzy miesiące (kwartał) ponieważ, cykl kwartalny odpowiada okresowi obserwacji w badaniu klinicznym, z którego zaczerpnięto efekty zdrowotne do porównania TOC + csDMARDs vs csDMARDs a także, okresowi oceny skuteczności leczenia w Programie lekowym. [...]

Wybór sekwencji leczenia został poparty przede wszystkim częstością stosowania leków przez pacjentów w Programie lekowym. W analizie wrażliwości testowano alternatywne sekwencje leczenia, w tym sekwencje składające się z 5 leków.

Chory w ramach programu lekowego może otrzymać lek wielokrotnie o ile spełni określone kryteria, tzn. wystąpi nawrót choroby po stwierdzeniu remisji lub niskiej aktywności choroby. W analizie przyjęto, że skuteczność terapii nie ulega zmianie po wystąpieniu nawrotu choroby.

Technologie INF oraz GOL również będą stosowane w drugiej i kolejnych liniach leczenia jednakże nie odnaleziono badań dla tych leków przeprowadzonych w populacji chorych po niepowodzeniu leków z grupy anti-TNF α w związku z czym modelowanie efektów zdrowotnych oparto o dane z pozostałych badań, tzn. najlepsze dostępne dane. Założenie to nie ma wpływu na wynik analizy podstawowej (uwzględnione w analizie podstawowej technologie dodatkowe to CER, ADA i RTX).

Efekt zdrowotny dla TOC+csDMARDs oraz csDMARDs został oceniony w horyzoncie 3 miesięcy, jednak w badaniach dla leków stosowanych w kolejnych liniach leczenia najczęściej oceniano efekty zdrowotne po 6 miesiącach. Efekt zdrowotny dla TOC+csDMARDs vs ADA+csDMARDs został oceniony w horyzoncie 6 miesięcy. Na podstawie analizy danych z publikacji Kleinert 2012, Kekow 2012, Finckh 2007 oraz Detert 2017 uznano, że efekt obserwowany po 3 miesiącach jest wystarczający do oceny skuteczności terapii i pozwala prognozować skuteczność w okresie do 18 miesięcy tzn. na czas leczenia w Programie lekowym.

Przyjęto, że pacjenci stosujący csDMARDs mogą z czasem doświadczyć progresji choroby i kwalifikować się do Programu lekowego na obecnych zasadach. Czas do włączenia do Programu lekowego modelowano za pomocą „mini-modelu” Markova i danych z publikacji Kiely 2011.

Przyjęto, że czas pozostawania w remisji lub niskiej aktywności będzie jednakowy po zakończeniu terapii każdym z leków biologicznych. Założenie to uzasadnione jest tym, że chory w remisji lub niskiej aktywności choroby stosuje tylko leki z grupy csDMARDs. Modelowanie czasu do nawrotu wykonano w oparciu o dane z badania, w którym chorzy przegrali stosowanie leków anty-TNFα: infliksimabu, adalimumabu i etanerceptu.

Przyjęto, że prawdopodobieństwo zgonu nie zależy od skuteczności technologii medycznych. Jest to założenie konserwatywne. W analizie klinicznej nie stwierdzono różnic w przeżyciu pomiędzy technologią wnioskowaną a komparatorem.

Przeprowadzono przegląd badań do oceny jakości życia, w wyniku którego zidentyfikowano 17 publikacji umożliwiających wyznaczenie użyteczności aż 26 metodami. Z przeprowadzonej w Rozdziale 6.8.3. analizy wynika, że metody są bardzo zróżnicowane pod względem oceny zależności pomiędzy DAS 28 oraz EQ-5D. Ostatecznie Jakość życia modelowano na podstawie modelu tobitowego z publikacji Kim 2016. Jest to jedyna uwzględniona w analizie metoda, która uwzględnia dwa punkty końcowe: DAS 28 i HAQ, co sugeruje większą precyzję wyniku ale jednocześnie wymaga przyjęcia założeń dotyczących dwóch parametrów zamiast jednego. Należy zaznaczyć, że zastosowana w analizie podstawowej metoda wykorzystuje regresję do oceny zależności pomiędzy EQ-5D i DAS 28 przeprowadzoną na danych jednostkowych w związku z czym jest lepszej jakości niż inne metody.

Przyjęto, że koszt podania leków z grupy csDMARDs jest zerowy. Uznano, że metotreksat w ampułkostrzykawkach może być podawany przez samych pacjentów, o czym świadczą adnotacje znajdujące się w Charakterystyce produktu leczniczego Ebetrexat.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W analizie ekonomicznej przyjęto parametry skuteczności (wielkość zmiany DAS 28 względem wartości początkowej) na podstawie badania klinicznego MEASURE, do którego kwalifikowano pacjentów z RZS o postaci umiarkowanej do ciężkiej. Agencja zwraca jednak uwagę, że początkowa wartości wskaźnika DAS28 w grupie tocilizumabu w badaniu MEASURE wynosiła 6,8 (mediana, przedział międzykwartylowy: 5,9 - 7,4) co wskazuje na znaczną przewagę pacjentów z ciężką postacią choroby. Z kolei populacja wnioskowana to zgodnie z zapisami programu lekowego pacjenci z RZS o umiarkowanej postaci choroby (wartość DAS 28 > 3,2 i ≤ 5,1). Oznacza to, że do modelowania efektów zdrowotnych u pacjentów z umiarkowanym nasileniem choroby, wnioskodawca wykorzystuje dane z badania MEASURE z przewagą pacjentów o ciężkim nasileniu RZS. Wnioskodawca przyjął to założenie powołując się na spójność wyników pomiędzy populacją chorych z umiarkowaną do ciężkiej postaci RZS, a subpopulacją pacjentów z umiarkowaną postacią choroby w innym badaniu włączonym do przeglądu wnioskodawcy (badanie TOWARD).

Należy jednak zwrócić uwagę, że w badaniu TOWARD, skuteczność leczenia mierzono według ACR, natomiast w analizie ekonomicznej wykorzystano parametry skuteczności z badania MEASURE dotyczące wskaźnika DAS 28. Wnioskodawca nie przedstawił dowodów na korelację wskaźnika DAS 28 i odpowiedzi ACR.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu oraz wybranych wartości alternatywnych,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wnioskodawcy,
- sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca dokonał oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań.

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. Na podstawie

przeglądu literatury, wnioskodawca przyjął, że założenia modelu są spójne ze standardami analiz ekonomicznych opracowanych za granicą.

W strukturze modelu nie odnaleziono błędów.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analiza nie wymaga przeprowadzenia obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było określenie opłacalności stosowania w Polsce tocilizumabu (RoActemra) w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w ramach programu lekowego.

Analizę wykonano techniką kosztów – użyteczności w dożywotnim (25 letnim) horyzoncie czasowym.

Efekty zdrowotne dla porównania TOC + csDMARDs vs csDMARDs przyjęto na podstawie porównania bezpośredniego z badania MEASURE z przewagą pacjentów o ciężkim nasileniu RZS.

Wyniki analizy ekonomicznej wykazały

Stosowanie interwencji jest

Wartość współczynnika ICUR wynosi

Oznacza to, że

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez Agencję. 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

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku RoActemra (tocilizumab) w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej), w ramach programu lekowego.

Populacja docelowa

Dorośli chorzy na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej).

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólna (NFZ + świadczeniobiorca).

Horyzont czasowy

Wnioskodawca przyjął 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od początku stycznia 2020 do końca grudnia 2021 roku.

Porównywane scenariusze

Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której tocilizumab nie jest refundowany z budżetu płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu (TOC jest aktualnie refundowany w ciężkiej postaci RZS, ale nie jest refundowany w umiarkowanej postaci). W scenariuszu tym, w populacji docelowej stosowane jest wyłącznie leczenie modyfikujące przebieg choroby (csDMARDs).

W scenariuszu prognozowanym (nowym) analizowano sytuację, w której tocilizumab stosowany w analizowanym wskazaniu będzie finansowany ze środków publicznych w Wykazie leków refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w ramach programu lekowego. W scenariuszu nowym uwzględniono koszty leczenia chorych w trzech grupach populacji docelowej: są to nowi chorzy kwalifikujący się do Programu lekowego, chorzy kontynuujący leczenie csDMARDs ze względu na brak możliwości stosowania leków biologicznych w stanie umiarkowanej postaci choroby oraz chorzy w stanie ciężkiej aktywności (redukcja liczebności tej grupy chorych na skutek wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla postaci umiarkowanej).

Koszty

Całkowite koszty (wynikające z kosztów różniących leczenia), wyznaczono na podstawie: kosztów leków, kosztu kwalifikacji do Programu lekowego, kosztu monitorowania, kosztów podania leków, kosztu leczenia po niepowodzeniu leków biologicznych, kosztu leczenia działań niepożądanych, ocenionych w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej. Koszty wynikające z zastosowania poszczególnych schematów postępowania terapeutycznego przyjęto na podstawie wyników przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej.

Kategoria odpłatności i kwalifikacja do grupy limitowej

W analizie uwzględniono finansowanie tej technologii medycznej w ramach istniejącej już grupy limitowej 1106.0. *Tocilizumab*, ponieważ lek RoActemra jest obecnie refundowany w tej grupie.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Według wyliczeń wnioskodawcy populacja może wynieść [Redacted] w I roku refundacji i [Redacted] w II roku refundacji.

Udziały

W analizie założono, że tocilizumab będzie zdobywał rynek w populacji chorych z umiarkowaną aktywnością choroby analogicznie do programu lekowego z lat 2008-2011.

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]						
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]					
[redacted]	[redacted]		[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją leków RoActemra w analizowanym wskazaniu wyniosą [redacted]

[redacted]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 42. 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?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
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	Wnioskodawca, w złożonym wniosku, zakłada roczną wielkość dostaw niepozwalającą na zaspokojenie potrzeb wynikających z założeń przedstawionych przez siebie w analizie BIA
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Przesłane w piśmie uzupełniającym wymagania minimalne.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

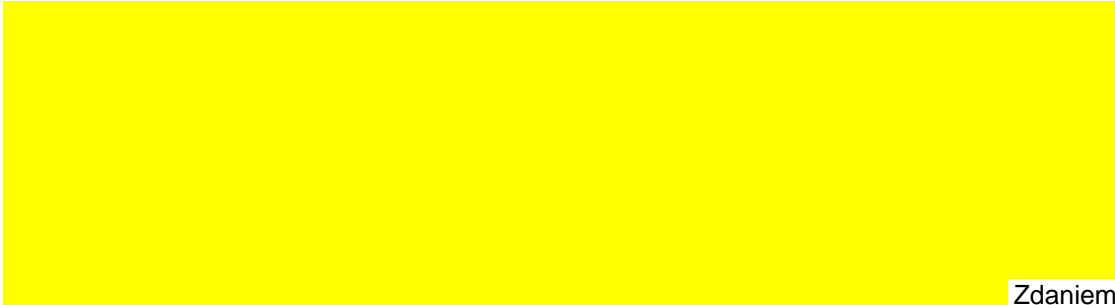
W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie BIA,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

Ograniczenia Agencji:

- Wnioskodawca, w złożonym wniosku, zakłada roczną wielkość dostaw niepozwalającą na zaspokojenie potrzeb wynikających z założeń przedstawionych przez siebie w analizie BIA.
- W opinii Agencji, zapis wnioskowanego programu lekowego: „w przypadku braku możliwości stosowania leczenia biologicznego łącznie z metotreksatem preferowanym lekiem biologicznym jest tocilizumab” może być rozumiany jako możliwość stosowania monoterapii tocilizumabem w przypadku przeciwwskazań do stosowania metotreksatu (na podstawie zapisu z ChPL RoActemra „produkt RoActemra może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub u pacjentów, u których kontynuacja leczenia metotreksatem nie jest wskazana”). Uwzględniając powyższe, w analizie została pominięta

podgrupa pacjentów przyjmujących tocilizumab w monoterapii zarówno w przypadku umiarkowanej jak i ciężkiej postaci RZS.

- 

Zdaniem

Agencji różnica pomiędzy tymi dwoma populacjami nie jest jasna.


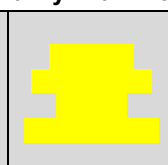
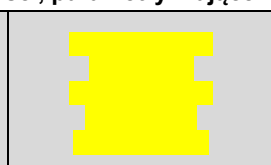
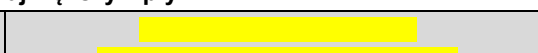











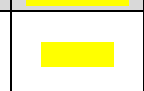


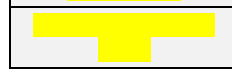
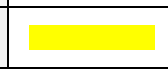


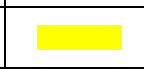
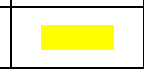
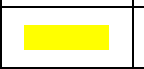
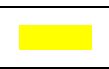






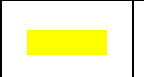

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Największy wpływ na wyniki analizy, 






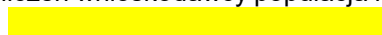
Tabela 43. Wyniki analizy wrażliwości, parametry mające największy wpływ.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych ze względu na brak bardziej wiarygodnych danych.

6.4. Komentarz Agencji

Według wyliczeń wnioskodawcy populacja może wynieść  w I roku refundacji i  w II roku refundacji.

Wnioskodawca przedstawia wyniki uwzględniając dwie perspektywy: płatnika publicznego i wspólnej. Ze względu a zbieżność wyników, poniżej zostanie przedstawiona jedynie perspektywa płatnika publicznego.

W **podstawowym** (minimalnym, maksymalnym) wariancie analizy przedstawionej przez wnioskodawcę wydatki inkrementalne wyniosą:



[REDACTED]

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją leków RoActemra w analizowanym wskazaniu wyniosą [REDACTED]

Największy wpływ na wyniki analizy, [REDACTED]

[REDACTED]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Oszczędności wykazane w analizie umożliwią pokrycie kosztów związanych z rozpoczęciem finansowania technologii wnioskowanej. W wyniku zastosowania przedstawionego przez wnioskodawcę rozwiązania płatnik publiczny mógłby [REDACTED] w horyzoncie czasowym obejmującym okres od początku stycznia 2020 do końca grudnia 2021 roku.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

W opinii Agencji zasadne wydaje się uwzględnienie w nazwie uzgodnionego programu lekowego populacji wnioskowanej tj. pacjentów o umiarkowanej postaci RZS: „*Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu umiarkowanym i agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)*”.

Ponadto, w piśmie nr. OT.4331.42.2019.OBa.5 dotyczącym niezgodności analiz przedłożonych w ramach wniosków o objęcie refundacją produktów leczniczych RoActemra z wymaganiami minimalnymi, Agencja skierowała do wnioskodawcy uwagi dotyczące zapisu wnioskowanego programu lekowego: „*w przypadku braku możliwości stosowania leczenia biologicznego łącznie z metotreksatem preferowanym lekiem biologicznym jest tocilizumab*”.

W opinii Agencji, powyższy zapis może być rozumiany jako:

- a) możliwość stosowania monoterapii tocilizumabem w przypadku przeciwwskazań do stosowania metotreksatu (na podstawie zapisu z ChPL RoActemra „produkt RoActemra może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub u pacjentów, u których kontynuacja leczenia metotreksatem nie jest wskazana”). Uwzględniając powyższe, w analizie została pominięta podgrupa pacjentów przyjmujących tocilizumab w monoterapii zarówno w przypadku umiarkowanej jak i ciężkiej postaci RZS.
- b) dodatkowo powyższy zapis wskazuje tocilizumab jako preferowany lek u pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią RZS w przypadku braku możliwości stosowania metotreksatu. Nie przedstawiono dowodów na przewagę tocilizumabu nad innymi lekami biologicznymi w tych populacjach pacjentów.

Uzasadnienie wnioskodawcy przedstawione w odpowiedzi na pismo dotyczące niezgodności analiz z wymaganiami minimalnymi:

- Ad a) *W odniesieniu do zapisu wnioskowanego programu lekowego dotyczącego możliwości zastosowania tocilizumab w monoterapii istotnym jest, że zgodnie z najnowszym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 roku w treści programu lekowego B.33: „W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu należy rozważyć podawanie adalimumabu, certolizumabu pegol, etanerceptu, tocilizumabu, baricytynibu oraz tofacytynibu łącznie z sulfasalazyną lub leflunomidem w obowiązujących dawkach lub w monoterapii.” Zapis ten umożliwia zatem leczenie w monoterapii zarówno TOC, jak i innymi lekami biologicznymi. Należy podkreślić, że dla wszystkich leków objętych finansowaniem możliwe jest stosowanie monoterapii niezależnie od przedstawienia takich dowodów naukowych w analizach HTA dla tych leków.*

Jednocześnie zaproponowany zapis: „w przypadku braku możliwości stosowania leczenia biologicznego łącznie z metotreksatem preferowanym lekiem biologicznym jest tocilizumab.” ma wyłącznie charakter rekomendacji. Na czas składania wniosku rekomendacje EULAR 2016 dotyczące monoterapii wskazywały w przypadku braku możliwości stosowania leków biologicznych w skojarzeniu z klasycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, zastosowanie 2 grup leków min. in. inhibitorów IL-6 (w tym tocilizumabu) w monoterapii, jednakże w programie lekowym dostępny był inhibitor IL-6 tocilizumab. Należy podkreślić, że zapis odnoszący się do monoterapii dotyczy sytuacji absolutnie wyjątkowej, w której zastosowanie metotreksatu nie jest możliwe. Zapisy o stosowaniu leków w monoterapii podyktowane są wyłącznie względami etycznymi. Dla leków biologicznych standardowo nie są projektowane badania dla populacji chorych z przeciwwskazaniami do stosowania metotreksatu, dlatego też nie jest możliwe opracowanie analizy HTA w takiej populacji chorych. Jest to analogiczna sytuacja jak dla subpopulacji chorych z innymi postaciami RZS (Zespół Stilla, wtórna amyloidoza, towarzyszące zapalenie naczyń), dla których podmioty odpowiedzialne nie dostarczają analiz HTA, a mimo to objęte są refundacją.

W związku z tym, że aktualny program dotyczący ciężkiej postaci RZS umożliwia leczenie tocilizumabem w monoterapii nie ma uzasadnienia dla uzupełniania przedłożonych analiz o dane dla TOC stosowanego w monoterapii. Co więcej, należy podkreślić, że wniosek refundacyjny dotyczy rozszerzenia kryteriów kwalifikacji do programu lekowego o chorych z umiarkowaną aktywnością choroby a nie populacji chorych z ciężką aktywnością RZS.

- Ad b) *Wskazany powyżej zapis ujęty został we wnioskowanym programie lekowym w kolumnie zawierającej zapisy dotyczące dawkowania poszczególnych substancji. Został on*

zamieszczony w programie na wniosek lekarzy klinicyistów. Określenie „preferowanym lekiem” nie jest zapisem, który w sposób obligatoryjny determinuje wyboru tocilizumabu jako leczenie I liniowe. Należy jednak podkreślić, iż z danych sprzedażowych wynika, że tocilizumab faktycznie jest lekiem najczęściej wybieranym przez lekarzy klinicyistów.

W nawiązaniu do treści wnioskowanego wskazania, przedłożone analizy dotyczą chorych z umiarkowaną aktywnością RZS, co oznacza, że aktualnie nie istnieje w programie żaden lek biologiczny, który mógłby zostać zdefiniowany jako komparator dla tocilizumabu, gdyż obecnie wszystkie leki ujęte w programie lekowym mogą być stosowane u chorych wyłącznie z ciężkim nasileniem choroby. Analiza kliniczna zawiera porównanie względem adalimumabu (zarówno bezpośrednio, jak i pośrednio), wskazujące na wyższość TOC nad ADA, jednak należy je traktować wyłącznie uzupełniająco, gdyż pomimo uzyskania pozytywnej rekomendacji Prezesa AOTMiT ADA nadal nie jest finansowany w programie lekowym w populacji z umiarkowanym nasileniem RZS, czyli formalnie nie jest komparatorem dla TOC.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania tocilizumabu (9 produkty lecznicze RoActemra) w leczeniu umiarkowanej postaci RZS przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – NICE, <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – SMC, <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – AWMSG, <http://www.awmsg.org/>
- Kanada – CADTH, <http://www.cadth.ca/>
- Francja – HAS, <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – IQWiG, <https://www.iqwig.de/>
- Australia – PBAC, <http://www.health.gov.au>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 30.09.2019 r.

Łącznie odszukano 9 rekomendacji finansowych dotyczących tocilizumabu (zarówno dla postaci i.v., jak i s.c.) w terapii dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów.

Ze względu na przedmiot niniejszej analizy, w poniższym zestawieniu nie uwzględniono rekomendacji dotyczących chorych, którzy nie byli uprzednio leczeni metotreksatem oraz dokumentów, które odnosiły się bezpośrednio do stosowania TOC w monoterapii.

Zidentyfikowane rekomendacje dotyczą leczenia chorych na RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz ciężkim. Nie wydano rekomendacji dla TOC w odniesieniu wyłącznie do umiarkowanej aktywności choroby.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 44. Rekomendacje refundacyjne dla tocilizumabu w leczeniu RZS

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
NICE 2016	Dorośli chorzy na RZS o ciężkim nasileniu choroby - rekomendacja dotyczy terapii ADA, ETA, INF, CZP, GOL, ABA oraz TOC	<p>Rekomendacja: Pozytywna, warunkowa</p> <p>ADA, ETA, INF, CZP, GOL, ABA oraz TOC (każdy w skojarzeniu z MTX) są rekomendowane jako opcja terapeutyczna w leczeniu RZS, w przypadku, w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkiej aktywności choroby definiowanej wskaźnikiem DAS 28 > 5,1 oraz kiedy chory nie odpowiada na intensywną terapię z zastosowaniem intensywnej terapii skojarzonej złożonej z DMARDs; • Wnioskodawcy dostarczą CZP, GOL, ABA oraz TOC po cenie uzgodnionej w ramach schematu dostępu chorych do leczenia <p>W przypadku spełnienia powyższych kryteriów, ADA, ETA, CZP oraz TOC mogą być zastosowane w monoterapii u chorych, którzy ze względu na przeciwwskazania, lub nietolerancję nie mogą przyjmować MTX.</p> <p>Leczenie należy kontynuować ty ko w przypadku, kiedy osiągnięto umiarkowaną aktywność choroby wg kryteriów EULAR 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii.</p> <p>W przypadku braku utrzymania umiarkowanej aktywności choroby należy przerwać leczenie.</p> <p>Należy rozpocząć leczenie najtańszym lekiem (uwzględniając koszty administracyjne, dawkowanie, cenę produktu na dawkę).</p>
NICE 2012	Dorośli chorzy na RZS	<p>Rekomendacja: Pozytywna, warunkowa</p> <p>Tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem jest zalecany jako opcja dla leczenia RZS u dorosłych chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku braku adekwatnej odpowiedzi na terapię lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs) lub na inh bitor TNF-alfa oraz chory nie może podjąć leczenia RTX ze względu na przeciwwskazania lub wystąpienie zdarzeń niepożądanych w trakcie leczenia RTX; • w przypadku braku wystarczającej odpowiedzi na leczenie co najmniej 1 inh bitorem TNF-alfa oraz RTX; • pod warunkiem dostarczenia TOC przez wnioskodawcę po obniżonej cenie. <p>Komitet wskazał na brak wystarczających dowodów na skuteczność tocilizumabu w monoterapii w ramach licencjonowanych wskazań.</p> <p>We wniosku nie przedstawiono wiarygodnych dowodów potwierdzających przewagę tocilizumabu nad etanerceptem lub rytuksymabem.</p>

		Analiza wyników badania <i>RADIATE</i> wykazała, że tocilizumab prawdopodobnie przyniesie korzyści osobom, u których odpowiedź na leczenie RXT jest niewystarczająca.
CADTH 2015	Dorośli chorzy na RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	Rekomendacja: Pozytywna, warunkowa Komitet rekomenduje objęcie refundacją TOC s.c. w populacji chorych na RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy uzyskali niewystarczającą odpowiedź na leczenie co najmniej jednym DMARDs, lekiem z grupy anty-TNF lub obydwoma, pod warunkiem: <ul style="list-style-type: none"> • włączenia na listę w sposób analogiczny do TOC i.v.; • koszty leczenia TOC s.c. nie przekroczą całkowitego kosztu leczenia z zastosowaniem TOC i.v.
CADTH 2010	Dorośli chorzy na RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	Rekomendacja: Pozytywna Komitet rekomenduje objęcie TOC i.v. refundacją w populacji chorych na RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przypadku braku adekwatnej odpowiedzi na terapię DMARDs i anty-TNF alfa.
HAS 2009	Dorośli chorzy na RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	Rekomendacja: Pozytywna Komitet ds. Przejrzystości rekomenduje objęcie TOC i.v. refundacją u chorych na RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. TOC i.v. w skojarzeniu z MTX jest wskazany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) u osób dorosłych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie, lub u których stwierdzono nietolerancję w stosunku do wcześniejszej terapii jednym lub większą liczbą DMARDs lub anty-TNF.
SMC 2014	Dorośli chorzy na RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	Rekomendacja: Pozytywna TOC s.c. w skojarzeniu z MTX w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego RZS u dorosłych chorych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub którzy wykazywali nietolerancję w stosunku do wcześniejszego leczenia co najmniej jednym DMARDs lub anty-TNF. U tych pacjentów tocilizumab może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX lub gdy dalsze leczenie MTX jest nieodpowiednie. Rekomendacja uwzględnia korzyść związaną z opłacalnością zastosowania TOC w postaci s.c. wynajmującą z umowy z podmiotem odpowiedzialnym.
SMC 2010	Dorośli chorzy na RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	Rekomendacja: Pozytywna TOC s.c. w skojarzeniu z MTX w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego RZS u dorosłych chorych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub którzy wykazywali nietolerancję w stosunku do wcześniejszego leczenia co najmniej jednym DMARDs lub anty-TNF. U tych pacjentów tocilizumab może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX lub gdy dalsze leczenie MTX jest nieodpowiednie. Ograniczenie: podmiot odpowiedzialny nie przedstawił analizy ekonomicznej dotyczącej TOC stosowanego w monoterapii. TOC należy stosować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi terapii lekami biologicznymi u dorosłych opracowanymi przez BSR
PBAC 2016	Dorośli chorzy na RZS o nasileniu ciężkim	Rekomendacja: Pozytywna Komitet rekomenduje objęcie refundacją TOC s.c. w skojarzeniu z MTX w leczeniu chorych na RZS o nasileniu ciężkim na zasadach analogicznych do innych leków biologicznych podawanych podskórnie, finansowanych ze środków publicznych Zaleca się zamienne stosowanie TOC s.c. z innymi lekami biologicznymi, finansowanymi ze środków publicznych
PBAC 2009	Dorośli chorzy na RZS o nasileniu ciężkim	Rekomendacja: Pozytywna Komitet rekomenduje objęcie refundacją TOC i.v. w skojarzeniu z MTX w leczeniu chorych na RZS o nasileniu ciężkim, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie co najmniej jednym lekiem anty-TNF (na podstawie analizy minimalizacji kosztów w porównaniu z abataceptem).

NICE – National Institute for Health and Care Excellence; **SMC** - Scottish Medicine Consortium; **HAS** – Haute Autorité de Santé; **CADTH** - Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health; **AWMSG** - All Wales Medicines Strategy Group; **PBAC** – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee

Wszystkie odnalezione rekomendacje są pozytywne bądź pozytywne warunkowe oraz odnoszą się do obydwu postaci analizowanej interwencji. Tylko 2 spośród odnalezionych rekomendacji odnoszą się wyłącznie do TOC stosowanego w populacji chorych na RZS o nasileniu ciężkim (NICE 2016 oraz PBAC 2016). W dokumentach tych wskazuje się na stosowanie TOC s.c. w skojarzeniu z MTX i podkreśla się, że jego finansowanie będzie się odbywało na zasadach analogicznych do TOC i.v. W rekomendacji NICE 2016 zaleca się, aby rozpoczynać terapię od najtańszego leku i kontynuować terapię tylko w przypadku, kiedy została osiągnięta umiarkowana aktywność choroby. Pozostałych 7 dokumentów odnosi się do rekomendacji wydanych dla finansowania ze środków publicznych TOC w skojarzeniu z MTX u chorych na RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 45. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja				Warunki i ograniczenia refundacji				Instrumenty dzielenia ryzyka			
	„1”	„2”	„3”	„4”	„1”	„2”	„3”	„4”	„1”	„2”	„3”	„4”
AL	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
AT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
BE	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
BG	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
CY	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
CZ	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
DK	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
DE	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
EE	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
ES	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
FI	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
FR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
GB	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
GR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
HR	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
IE	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
IT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
LT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
LU	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
LV	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
MT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
NL	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
NO	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PL	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PT	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
RO	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
SE	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
SI	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
SK	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
UK	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Państwo	Refundacja				Warunki i ograniczenia refundacji				Instrumenty dzielenia ryzyka			
EAN	„1”	„2”	„3”	„4”	„1”	„2”	„3”	„4”	„1”	„2”	„3”	„4”
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: wnioski refundacyjne (dane z 23.12.2018 r.)
 EAN: „1”) 5902768001075, „2”) 5909990678259, „3”) 5909990678266, „4”) 5909990678273

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 31.07.2019 r., znak PLR.4600.4639.2018.17; PLR.4600.4640.2018.17; PLR.4600.4641.2018.17; PLR.4600.4642.2018.17 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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych **RoActemra (tocilizumab)** w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”.

Alternatywne technologie medyczne

Wskazanymi przez wnioskodawcę technologiami opcjonalnymi są leki modyfikujące przebieg choroby (csDMARD).

Skuteczność kliniczna

Wnioskowany program lekowy (w porównaniu z aktualnie funkcjonującym) zakłada poszerzenie populacji pacjentów o tych z umiarkowaną postacią choroby, w związku z czym dane pochodzące z badań ze znaczną przewagą pacjentów o ciężkiej postaci choroby (przy braku danych dla subpopulacji z umiarkowaną postacią choroby) nie odnoszą się do populacji wnioskowanej.

Za źródło danych klinicznych najbardziej odpowiadające populacji wnioskowanej należy uznać wyniki dla subpopulacji chorych na RZS o postaci umiarkowanej pochodzące z badania TOWARD (dane z posteru konferencyjnego Nadzieja-Kozioł 2019 [redacted]) oraz dodatkowo dane z jednoramiennego badania eksperymentalnego *Ruiz-Limon 2017* oraz retrospektywnego, kohortowego badania z grupą kontrolną *Wakabayashi 2011*.

[redacted]

Wyniki uzyskane w badaniu TOWARD w czasie 24 tygodni wskazują na wyższą skuteczność TOC+csDMARD względem PLC+csDMARD – odpowiedź ACR20 (61% vs 24%), ACR50 (37% vs 10%) i ACR70 (19% vs 3%) występowała istotnie statystycznie częściej w grupie chorych z umiarkowaną postacią RZS poddanych terapii TOC+csDMARD w porównaniu z tymi, którzy przyjmowali PLC + csDMARD.

Wyniki, które uzyskano w podgrupie chorych z umiarkowaną postacią RZS są spójne z wynikami uzyskanymi w populacji ogólnej badania TOWARD (chorzy z umiarkowaną do ciężkiej postaci RZS), ale należy zwrócić uwagę, że poszczególne wartości się od siebie różnią (np. występowanie odpowiedzi ACR70 w 12 tyg. – dla populacji ogólnej badania jest to różnica 11% vs 1,9% [IS], a w przypadku populacji z umiarkowaną postacią RZS: [redacted]).

W ramach dodatkowej analizy skuteczności uwzględniono 2 badania nierandomizowane. W badaniu *Ruiz-Limon 2017* odnotowano istotną statystycznie zmianę wartości wskaźnika DAS28 w stosunku do wartości początkowej (MD= -1,35; SD 2,40). W badaniu *Wakabayashi 2011* na początku badania w grupie 46 chorych uczestniczyło 20 chorych (43,5%) z wyjściową umiarkowaną aktywnością choroby oraz 19 chorych (41,3%) z ciężką aktywnością choroby. Po 12 tygodniach terapii kliniczną remisję osiągnęło ponad 65% chorych, a po 24 tygodniach terapii blisko 70% chorych. Po 12 i 24 tygodniach terapii chorzy z tej podgrupy uzyskali niższą aktywność choroby. Po 24 tygodniach terapii pozostał tylko jeden chory z wysoką aktywnością choroby.

Analiza bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa uzyskane w populacji chorych o umiarkowanej aktywności choroby wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa TOC+csDMARD względem csDMARD. Wyniki oparto o częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem [redacted]

Wyniki analizy bezpieczeństwa porównania TOC+csDMARD vs csDMARD wskazują na akceptowalne bezpieczeństwo tocilizumabu w leczeniu chorych na RZS o aktywności umiarkowanej do ciężkiej. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ocenie częstości występowania zgonów, zgonów związanych z lekiem (wyniki metaanalizy) i ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem. Różnice znamienne statystycznie na niekorzyść tocilizumabu raportowano w ocenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem: 72,4% vs 61,2% (metaanaliza badań *Baek 2018, OPTION, ROSE i TOWARD*).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy było określenie opłacalności stosowania w Polsce tocilizumabu (RoActemra) w leczeniu dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w ramach programu lekowego.

Analizę wykonano techniką kosztów – użyteczności w dożywotnim (25 letnim) horyzoncie czasowym.

Efekty zdrowotne dla porównania TOC + csDMARDs vs csDMARDs przyjęto na podstawie porównania bezpośredniego z badania MEASURE z przewagą pacjentów o ciężkim nasileniu RZS.

Wnioskodawca oszacował, że TOC + csDMARDs [redacted] w porównaniu z csDMARDs w wysokości [redacted]. Stosowanie interwencji jest [redacted].

Wartość współczynnika ICUR wynosi [redacted].
Oznacza to, że TOC + csDMARDs jest [redacted].

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Według wyliczeń wnioskodawcy populacja może wynieść [redacted] w I roku refundacji i [redacted] w II roku refundacji.

Wnioskodawca przedstawia wyniki uwzględniając dwie perspektywy: płatnika publicznego i wspólnej. Ze względu na zbieżność wyników, poniżej zostanie przedstawiona jedynie perspektywa płatnika publicznego.

W **podstawowym** (minimalnym, maksymalnym) wariancie analizy przedstawionej przez wnioskodawcę wydatki inkrementalne wyniosą:

Inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją tocilizumabu w analizowanym wskazaniu wyniosą [redacted].

Największy wpływ na wyniki analizy, [redacted].

Uwagi do zapisów programu lekowego

Przedstawione w Rozdziale 8 niniejszej AWA.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Wszystkie z 9 odnalezionych rekomendacji są pozytywne bądź pozytywne warunkowe oraz odnoszą się do obydwu postaci analizowanej interwencji. Tylko 2 spośród odnalezionych rekomendacji odnoszą

się wyłącznie do TOC stosowanego w populacji chorych na RZS o nasileniu ciężkim (NICE 2016 oraz PBAC 2016). W dokumentach tych wskazuje się na stosowanie TOC s.c. w skojarzeniu z MTX i podkreśla się, że jego finansowanie będzie się odbywało na zasadach analogicznych do TOC i.v. W rekomendacji NICE 2016 zaleca się, aby rozpoczynać terapię od najtańszego leku i kontynuować terapię tylko w przypadku, kiedy została osiągnięta umiarkowana aktywność choroby. Pozostałych 7 dokumentów odnosi się do rekomendacji wydanych dla finansowania ze środków publicznych TOC w skojarzeniu z MTX u chorych na RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 46. Wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia) w związku z przyjęciem parametrów skuteczności na podstawie badania klinicznego nieodpowiadającego populacji wnioskowanej. Do uzgodnionego programu lekowego kwalifikują się pacjenci z RZS o umiarkowanej postaci choroby (wartość DAS28 > 3,2 i ≤ 5,1), z kolei efekty zdrowotne w analizie wnioskodawcy przyjęto na podstawie badania MEASURE, do którego kwalifikowano pacjentów z RZS o postaci umiarkowanej do ciężkiej. Agencja zwraca jednak uwagę, że mediana wskaźnika DAS28 w grupie tocilizumabu w badaniu MEASURE wynosiła 6,8 (przedział międzykwartylowy: 5,9 - 7,4) co wskazuje na znaczną przewagę pacjentów o ciężkiej postaci choroby. Tym samym ocena efektywności kosztowej tocilizumabu na podstawie danych klinicznych dla pacjentów o cięższej postaci choroby niż w populacji wnioskowanej jest obarczona znaczną niepewnością i może prowadzić do zawyżenia modelowanego efektu zdrowotnego tocilizumabu i mało wiarygodnych wyników analizy.[...]</p>	NIE	<p>Komentarz Agencji odnośnie założenia wnioskodawcy dotyczącego modelowania efektów zdrowotnych u pacjentów z umiarkowanym nasileniem choroby na podstawie badania MEASURE z przewagą pacjentów o ciężkim nasileniu RZS znajdują 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu</p>

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Nie odnaleziono niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

14. Źródła

Badania pierwotne		
Baek 2018		Baek H.J., Lim M.J., Park W. i in., Efficacy and safety of tocilizumab in Korean patients with active rheumatoid arthritis, <i>The Korean Journal of Internal Medicine</i> 2018 Jan 17
BREVACTA	Kivitz 2015	Kivitz A., Olech E., Borofsky M. i in., <i>Subcutaneous Tocilizumab Versus Placebo in Combination With Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Rheumatoid Arthritis</i> , <i>Arthritis Care & Research</i> 2014 Nov, 66(11): 1653–1661
	Kivitz 2016	Kivitz A., Wallace T., Olech E. i in., Long-Term Safety and Efficacy of Subcutaneously Administered Tocilizumab for Adult Rheumatoid Arthritis: A Multicenter Phase 3b Long-term Extension Study, <i>Rheumatol Ther.</i> 2016 Dec, 3(2): 291-304
	Kivitz 2018	Kivitz A., Olech E., Borofsky M. i in., Two-year Efficacy and Safety of Subcutaneous Tocilizumab in Combination with Disease-modifying Antirheumatic Drugs Including Escalation to Weekly Dosing in Rheumatoid Arthritis, <i>Journal of Rheumatology</i> 2018, 45(4): 456-464
	NCT01662063	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01662063
CHARISMA	Maini 2006	Maini R.N., Taylor P.C., Szechinski J. i in., Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate, <i>Arthritis Rheum.</i> 2006 Sep, 54(9): 2817-2829
LITHE	Kremer 2011	Kremer J.M., Blanco R., Brzosko M. i in., Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year, <i>Arthritis Rheum.</i> 2011 Mar, 63(3): 609-21
	NCT00106535	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00106535
	Fleischmann 2013	Fleischmann R.M., Halland A.M., Brzosko M. i in., Tocilizumab inhibits structural joint damage and improves physical function in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to methotrexate: LITHE study 2-year results, <i>J Rheumatol.</i> 2013 Feb, 40(2): 113-26
	Kremer 2016	Kremer J.M., Blanco R., Halland A.M. i in., Clinical efficacy and safety maintained up to 5 years in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in a randomised trial, <i>Clin Exp Rheumatol.</i> 2016, 34(4): 625-33.
MEASURE	McInnes 2015	McInnes I.B., Thompson L., Giles J.T. i in., Effect of interleukin-6 receptor blockade on surrogates of vascular risk in rheumatoid arthritis: MEASURE, a randomised, placebo-controlled study, <i>Ann Rheum Dis.</i> 2015 Apr, 74(4): 694-702
	NCT00535782	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00535782
OPTION	Smolen 2008	Smolen J.S., Beaulieu A., Rubbert-Roth A. i in., Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial, <i>Lancet.</i> 2008, 371: 987-97
	NCT00106548	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00106548
ROSE	Yazici 2012	Yazici Y., Curtis J.R., Ince A. i in., Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the ROSE study, <i>Ann Rheum Dis.</i> 2012, 71: 198-205
	NCT00531817	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00531817
TOWARD	Genovese 2008	Genovese M.C., McKay J.D., Nasonov E.L. i in., Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study, <i>Arthritis Rheum.</i> 2008, 58(10): 2968-80
	NCT00106574	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00106574
	Nadzieja-Kozioł 2019 (poster konferencyjny)	Nadzieja-Kozioł A., Leszczyńska D., Kowalczyk M., Małyśiak-Szond S., PMS12 Tocilizumab in moderate-to-severe rheumatoid arthritis: systematic review of efficacy and safety, ISPOR Annual International Meeting, May 18-22, 2019, New Orleans, LA, USA
ADACTA	Gabay 2013	Gabay C., Emery P., van Vollenhoven R. i in., Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial, <i>Lancet.</i> 2013, 381: 1541-1550
	NCT01119859	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01119859
Wakabayashi 2011		Wakabayashi H., Oka H., Nishioka Y. i in., Do biologics-naïve patients with rheumatoid arthritis respond better to tocilizumab than patients for whom anti-TNF agents have failed? A retrospective study, <i>Clin Exp Rheumatol.</i> 2011, 29: 314-317

Ruiz-Limon 2017	Ruiz-Limón P., Ortega R., Arias de la Rosa I. i in., Tocilizumab improves the proatherothrombotic profile of rheumatoid arthritis patients modulating endothelial dysfunction, NETosis, and inflammation, Transl Res. 2017 May, 183: 87-103
Rekomendacje kliniczne	
Polskie zalecenia 2012	Głuszko P., Filipowicz-Sosnowska A., Tłustochowicz W., Reumatoidalne zapalenie stawów, Reumatologia 2012; 50 (2): 83-90
EULAR 2016	EULAR, Smolen J.S., Landewe R., Bijlsma J. i in., EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update, Ann Rheum Dis, Online First: 06 March 2017, 1-18
ACR 2015	ACR, Singh J.A., Saag K.G., Louis Bridges Jr. S. i in., 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis, Arthritis Care & Research 2016, 68 (1): 1-26
Rekomendacje refundacyjne	
NICE 2016	NICE, Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously treated with DMARDs or after conventional DMARDs only have failed, Technology appraisal guidance ta375, Published: 26 January 2016
NICE 2012	NICE, Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis, Technology appraisal guidance ta247, Published: 22 February 2012
CADTH 2015	CADTH, Cdec Final Recommendation: Tocilizumab (Actemra — Hoffmann-La Roche Limited), Indication: Rheumatoid Arthritis, February 19, 2015. https://www.cadth.ca/tocilizumab-28
CADTH 2010	CADTH, Cedac Final Recommendation Tocilizumab (Actemra – Hoffmann-La Roche Limited), Indication: Rheumatoid Arthritis, November 17, 2010. https://www.cadth.ca/tocilizumab-25
HAS 2009	HAS, Transparency Committee Opinion 9 September 2009 ROACTEMRA 20 mg/ml concentrate for solution for infusion
SMC 2014	SMC, tocilizumab, 162mg, solution for injection in pre-filled syringe (RoActemra) SMC No. (982/14), 04 July 2014
SMC 2010	SMC, tocilizumab, 20mg/ml concentrate for solution for injection (RoActemra) SMC No. (593/09), 04 December 2009
PBAC 2016	PBAC, TOCILIZUMAB 162 mg/0.9 mL injection, 4 x 0.9 mL syringes, Actemra, Roche Products Pty Limited, Public Summary Document – March 2016 PBAC Meeting
PBAC 2009	PBAC, Tocilizumab, solution for I.V. infusion, 80 mg in 4 mL, 200 mg in 10 mL and 400 mg in 20 mL, Actemra, July 2009 PBAC Meeting

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego Wersja 1.1. RoActemra (tocilizumab) w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem). [REDACTED] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 26.07.2019 r.
- Zał. 2. Analiza kliniczna Wersja 1.1. RoActemra (tocilizumab) w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem). [REDACTED] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 26.07.2019 r.
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna Wersja 1.2. RoActemra (tocilizumab) w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem). [REDACTED] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 11.09.2019 r.
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia Wersja 1.2. RoActemra (tocilizumab) w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem). [REDACTED] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 11.09.2019 r.
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna Wersja 1.2. RoActemra (tocilizumab) w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów o umiarkowanej aktywności, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem). [REDACTED] MAHTA Sp. z o.o., Warszawa, 11.09.2019 r.