

Rekomendacja nr 85/2019

z dnia 14 października 2019 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych RoActemra
(tocilizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20
mg/ml, 1, fiol. 4 ml; RoActemra (tocilizumab) koncentrat do
sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 10 ml;
RoActemra (tocilizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do
infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 20 ml; RoActemra (tocilizumab) roztwór do
wstrzykiwań, 162 mg, 4, amp.-strzyk. 0,9 ml, w ramach programu
lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów
i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu
agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:

- RoActemra (tocilizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 4 ml;
- RoActemra (tocilizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 10 ml;
- RoActemra (tocilizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 20 ml;
- RoActemra (tocilizumab) roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4, amp.-strzyk. 0,9 ml,

w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” **pod warunkiem** wprowadzenia dodatkowego mechanizmu dzielenia ryzyka, np. w formie rocznego pułapu maksymalnych wydatków płatnika publicznego, odpowiadającego kosztowi terapii populacji ograniczonej do pacjentów, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne kliniczne stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa tocilizumabu (TOC) 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 (csDMARD) (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej) przeprowadzono na podstawie porównania bezpośredniego TOC+csDMARD względem PLC+csDMARD w badaniu TOWARD. Należy zaznaczyć, że wnioskowanie nt. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania TOC w populacji osób z umiarkowaną postacią RZS jest ograniczone z uwagi na fakt, iż opiera się na wynikach tylko jednego badania RCT. W analizie klinicznej wnioskodawcy uwzględniono również dane pochodzące z innych badań. Jednakże dotyczyły one populacji ze znaczną przewagą pacjentów o ciężkiej postaci choroby (przy braku danych wyodrębnionych dla subpopulacji z umiarkowaną postacią choroby), a zatem nie odnoszą się do populacji wnioskowanej. W ramach oceny skuteczności praktycznej tocilizumabu przedstawiono także wyniki badań obserwacyjnych dla pacjentów z postacią umiarkowaną (Wakabayashi 2011, Ruiz-Limon 2017).

W ramach przeprowadzonego porównania bezpośredniego w badaniu TOWARD wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść TOC+csDMARD vs PLC+csDMARD w zakresie odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ACR20 (12, 16, 24 tyg. terapii), ACR50 (12, 16, 24 tyg. terapii), ACR70 (po 24 tygodniach terapii).

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy TOC+csDMARD vs PLC+csDMARD dla częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem [redacted] punktów końcowych w czasie 24 tygodni.

Wyniki badań obserwacyjnych korespondują z wynikami uzyskanymi w ramach badania klinicznego w analizowanej populacji.

[redacted]

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest przyjęcie założeń dotyczących modelowania efektów zdrowotnych u pacjentów z umiarkowanym nasileniem choroby na podstawie danych z badania z przewagą pacjentów o ciężkim nasileniu RZS.

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przez wnioskodawcę wykazała, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tofacytynibu w ocenianym wskazaniu dojdzie do [redacted]

Należy pokreślić, że analiza wpływu na budżet płatnika publicznego również cechuje się ograniczeniami. Największy wpływ na wyniki analizy [redacted]

W ocenie Prezesa Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości, z uwagi na ograniczenia przeprowadzonych analiz, poszerzenie populacji docelowej dla tocilizumabu oraz co za tym idzie wysokie obciążenie budżetu płatnika, zasadnym wydaje się wprowadzenie dodatkowego mechanizmu dzielenia ryzyka, np. w formie rocznego pułapu maksymalnych wydatków płatnika publicznego, odpowiadającego kosztowi terapii populacji ograniczonej do pacjentów, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi. Oznacza to brak możliwości finansowania tocilizumabu u pacjentów z umiarkowaną postacią RZS, wcześniej nie leczonych.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności objęcia refundacją produktów leczniczych:

- RoActemra (tocilizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 4 ml z ceną zbytu netto w wysokości [REDACTED];
- RoActemra (tocilizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 10 ml z ceną zbytu netto w wysokości [REDACTED];
- RoActemra (tocilizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 20 ml z ceną zbytu netto w wysokości [REDACTED];
- RoActemra (tocilizumab) roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4, amp.-strzyk. 0,9 ml z ceną zbytu netto w wysokości [REDACTED].

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej – lek dostępny w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”. Poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie. Lek ma być finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej 1106.0, Tocilizumab. Przedstawiono instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS, gościec) to przewlekła, autoimmunologiczna choroba układowa tkanki łącznej. Charakteryzuje się nieswoistym zapaleniem symetrycznym stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych. Prowadzi do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci (7 lat krótsze życie niż w populacji ogólnej, głównie z powodu chorób sercowo-naczyniowych). Choroba zwiększa ryzyko wystąpienia zakażeń, choroby limfoproliferacyjnej i depresji. W zależności od obecności lub braku autoprzeciwciał w surowicy (RF) wyróżnia się serologicznie dodatni lub ujemny RZS.

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. W Polsce częstość występowania RZS wynosi 0,9%, w tym u kobiet 1,06%, zaś u mężczyzn 0,74%.

Do innych postaci RZS należą: zespół Stilla u dorosłych, RZS z wtórną amyloidozą lub z towarzyszącym zapaleniem naczyń. Choroba Stilla to rzadka postać młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów przebiegająca z gorączką, osutką, powiększeniem węzłów chłonnych i śledziony oraz zapaleniem błon surowiczych i wielu narządów. Powikłaniem RZS może być amyloidoza (skrobawica), polegająca na pozakomórkowym odkładaniu się amyloidu (biologicznie nieaktywne białko) oraz wtórne zapalenie naczyń.

Roczny współczynnik zachorowalności na chorobę Stilla 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 jest danych dla populacji polskiej.

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 jest danych dla populacji polskiej.

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

Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione wytyczne wskazują, że pierwszą linią leczenia RZS są konwencjonalne syntetyczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ang. *conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs*, csDMARDs). Natomiast po niepowodzeniu ich zastosowania rekomendowane są biologiczne leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ang. *biologic disease-modifying antirheumatic drugs*, bDMARDs) lub syntetyczne ukierunkowane na cel leki modyfikujące przebieg choroby (ang. *targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs*, tsDMARDs). tsDMARDs rekomendowane są również u pacjentów po niepowodzeniu bDMARDs.

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 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.

Wnioskodawca jako komparatory dla tocilizumabu w analizowanym wskazaniu wybrał klasyczne (niebiologiczne) leki modyfikujące przebieg choroby (csDMARDs) tj. metotreksat, sulfasalazynę, leflunomid i chlorochinę, a jako dodatkowy komparator - adalimumab. W opinii Agencji wybór komparatorów można uznać za zasadny. Wszystkie leki z grupy csDMARDs są aktualnie finansowane we wnioskowanym wskazaniu – w populacji chorych na RZS o umiarkowanej aktywności choroby. Natomiast wybór adalimumabu uzasadniono faktem, iż lek uzyskał pozytywną rekomendację w analogicznym jak oceniane wskazaniu.

Opis wnioskowanego świadczenia

Tocilizumab wiąże się swoiście z receptorami IL-6 (sIL-6R i mIL-6R), zarówno rozpuszczalnymi, jak i związanymi z błonami komórkowymi. 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) lek RoActemra jest zarejestrowany w następujących wskazaniach:

- w skojarzeniu z metotreksatem (MTX):
 - ✓ w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym, postępującym RZS o ciężkim nasileniu, nieleczonych dotychczas za pomocą MTX,
 - ✓ w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym 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 (DMARDs) lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (anty-TNF).

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

- 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.
- w skojarzeniu z MTX w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (wMIZS; czynnik reumatoidalny pozytywny lub negatywny oraz postać nielicznostawowa, rozszerzająca) u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na wcześniejsze leczenie MTX. Produkt RoActemra może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX lub u pacjentów, u których kontynuowanie leczenia MTX nie jest wskazane.
- 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.
- w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA) u dorosłych pacjentów.

Wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia 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) i jest zawężone w porównaniu do wskazania rejestracyjnego poprzez zdefiniowane, szczegółowe kryteria włączenia i wyłączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy, ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii tocilizumabem (TOC) stosowanym w skojarzeniu z csDMARD u pacjentów z RZS, przeprowadzono na podstawie porównania bezpośredniego z placebo (PLC) stosowanego w skojarzeniu z csDMARD i oparto na 8 randomizowanych badaniach klinicznych RCT [Baek 2018, BREVACTA (publikacje Kivitz 2015, Kivitz 2016, Kivitz 2018), CHARISMA (publikacja Maini 2006), LITHE (publikacja Kremer 2011, Fleischmann 2013, Kremer 2016), MEASURE (publikacja McInnes 2015), OPTION (publikacja Smolen 2008), ROSE (publikacja Yazici 2012), TOWARD (publikacja Genovese 2008, poster konferencyjny Nadziejka-Kozioł 2019 oraz ██████████)].

W niniejszej analizie przedstawiono jedynie wyniki badania TOWARD, ze względu na fakt, iż dotyczyły one podgrupy chorych z umiarkowaną aktywnością choroby, a zatem zgodnej z wnioskowanym wskazaniem. W pozostałych, analizowanych przez wnioskodawcę badaniach brali udział pacjenci

z umiarkowaną do ciężkiej aktywnością choroby (bez przedstawienia danych dla subpopulacji pacjentów z umiarkowaną postacią choroby), zatem odstąpiono od ich szczegółowego opisu z uwagi na niezgodność populacji badanej i wnioskowanej.

Badanie TOWARD to randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie z grupą kontrolną placebo, fazy III, wielośrodkowe, międzynarodowe. Liczba pacjentów z umiarkowaną postacią choroby w grupie TOC+csDMARD: N=84, zaś w grupie PLC+csDMARD: N=58. Okres obserwacji wynosił 24 tygodnie. Hipoteza badania: superiority. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania na podstawie Cochrane Handbook wykazała niemożliwe do określenia ryzyko w domenach utajenie reguły alokacji oraz zaślepienie pacjentów i personelu. Natomiast w pozostałych domenach ryzyko oceniono jako niskie.

Dodatkowo do analizy włączono 2 badania dla TOC+csDMARD w celu uzupełnienia danych dotyczących skuteczności praktycznej leczenia w populacji chorych z umiarkowaną aktywnością choroby: badanie Ruiz-Limon 2017 (eksperymentalne, jednoramienne) oraz badanie Wakabayashi 2011 (obserwacyjne, retrospektywne, kohortowe).

Ponadto, w celu porównania TOC z dodatkowym komparatorem ADA, do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono badanie ADACTA (publikacja Gabay 2013). Przy czym dotyczyło ono pacjentów z ciężką aktywnością choroby, zatem w niniejszej analizie odstąpiono od przedstawiania porównania TOC vs ADA.

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa posłużono się m.in. następującymi parametrami:

- OR (ang. *odds ratio*) - iloraz szans;
- RD (ang. *risk difference*) - różnica ryzyka;
- MD (ang. *mean difference*) - różnica średnich;
- NNT (ang. *number needed to treat*) - liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego.

W ramach przedstawionych badań stosowano następujące skale:

- Wskaźnik DAS/DAS 28 – wskaźnik aktywności choroby (ang. *Disease Activity Score*). Aktualnie w praktyce klinicznej używana jest jej uproszczona odmiana, tj. skala DAS28. Wynik w skali DAS28 oblicza się za pomocą kalkulatora uwzględniającego: liczbę obrzękniętych stawów (uwzględnia się 28 stawów: nadgarstkowe, śródrečno-paliczkowe, międzypaliczkowe bliższe, łokciowe, barkowe i kolanowe); liczbę bolesnych stawów (uwzględnia się jw. 28 stawów); wartość OB lub stężenie CRP; ogólną ocenę aktywności choroby przez chorego, na podstawie wzrokowej skali analogowej (VAS). Wyniki w skali DAS28 mieszczą się w przedziale od 0 do 9,4 pkt. Za klinicznie istotną uznaje się zmianę o 1,2 pkt. Wyróżnia się następujące kategorie aktywności choroby, wyrażane w skali DAS28: <2,6 pkt. – remisja; ≤3,2 pkt. – niska aktywność choroby; >3,2 ≤5,1 pkt. – umiarkowana aktywność choroby; >5,1 pkt. – wysoka aktywność choroby. Wyróżnia się następujące kategorie odpowiedzi na leczenie wyrażone w skali DAS28: dobra odpowiedź – zmiana aktywności o ≥1,2 pkt. przy małej aktywności choroby; umiarkowana odpowiedź – zmiana o >0,6, a <1,2 pkt. i aktywność mała lub umiarkowana albo zmiana o ≥1,2 pkt. i aktywność duża lub umiarkowana; brak odpowiedzi – zmiana o <0,6 lub <1,2 pkt. i aktywność duża.
- Skala ACR – Poprawa kliniczna i remisja choroby oceniana jest najczęściej za pomocą skali ACR20 (ang. *American College of Rheumatology 20% improvement*) oznaczającej 20-procentową poprawę w ocenie wskaźnika ACR. Za pomocą tej skali oceniane jest zmniejszenie o co najmniej 20% liczby bolesnych i obrzękniętych stawów oraz zmniejszenie o co najmniej 20% 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). Poprawa kliniczna

i remisja choroby jest również oceniana skalami ACR50 i ACR70, gdzie analogicznie do powyżej opisanej skali rozpatrywane jest zmniejszenie liczby bolesnych i obrzękniętych stawów odpowiednio o co najmniej 50 lub 70%.

Skuteczność kliniczna

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

Zgodnie z wynikami badania odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy TOC+csDMARD vs PLC+csDMARD w analizowanych punktach końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

- Odpowiedź ACR w czasie 24 tygodni

Wyniki analizy w okresie 24 tygodni wskazują na znamienne statystycznie, wyższy odsetek uzyskiwania wszystkich ocenianych odpowiedzi (ACR20, ACR50 i ACR70) w grupie chorych leczonych TOC+csDMARD w porównaniu z grupą stosującą PLC+csDMARD. Szansa uzyskania odpowiedzi w grupie TOC+csDMARD vs PLC+csDMARD była wyższa odpowiednio:

- ✓ o 4,89 w przypadku odpowiedzi ACR20; OR=4,70 95%CI (2,31; 10,22),
- ✓ o 5,07 w przypadku odpowiedzi ACR50; OR=5,07 95%CI (1,95; 13,16),
- ✓ o 6,59 w przypadku odpowiedzi ACR70; OR=6,59 95%CI (1,45; 29,88).

Wyniki w zakresie odpowiedzi ACR20/50/70, 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). Jednak należy zwrócić uwagę, że poszczególne wartości różnią się od siebie (np. występowanie odpowiedzi ACR70 w 12 tyg. – dla populacji ogólnej badania jest to różnica 11% vs 1,9% i wynik jest istotny statystycznie, natomiast w przypadku populacji z umiarkowaną postacią RZS: [REDAKTOWANE]).

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

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 anti-TNF (grupa anti-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).

W badaniu Ruiz-Limon 2017 interwencją stanowił TOC s.c. w dawce 162 mg podawany raz w tygodniu, a w 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.

Liczebność populacji w badaniu Ruiz-Limon 2017 wyniosła 20 chorych w grupie TOC+csDMARD. 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.

Zgodnie z wynikami badania Ruiz-Limon 2017 odnotowano istotną statystycznie zmianę średniej wartości wskaźnika DAS28 w stosunku do wartości początkowej - zmniejszenie o 1,35, MD=-1,35 (SD=2,40).

W przypadku badania Wakabayashi 2011 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).

Bezpieczeństwo

Na podstawie wyników z posteru konferencyjnego Nadzieja-Kozioł 2019 oraz [redacted], 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 [redacted].

Zgodnie z wynikami analizy przeprowadzonej w grupie pacjentów z umiarkowaną postacią RZS dla częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem [redacted] nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy TOC+csDMARD vs csDMARD [redacted] w czasie 24 tygodni punktów końcowych.

Dodatkowe informacje dot. bezpieczeństwa

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (m.in. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; *European Medicines Agency* – EMA, *Food and Drug Administration* – FDA) odnaleziono następujące informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu:

- URPL

- ✓ w dokumencie z 2019 r. 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)
- ✓ w dokumencie z 2010 r. opisano przypadek chorego, u którego po zastosowaniu produktu RoActemra, wystąpiła reakcja anafilaktyczna zakończona zgonem.

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego RoActemra do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych (występujących u $\geq 5\%$ chorych leczonych tocilizumabem w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami z grupy DMARD) należały zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowej i gardła, ból głowy, nadciśnienie tętnicze i zwiększenie aktywności ALAT. Do najcięższych działań niepożądanych należały poważne zakażenia, powikłania zapalenia uchyłków jelita oraz reakcje nadwrażliwości.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, m.in.:

- wśród badań włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy tylko jedno dotyczyło populacji zgodnej z wnioskowaną. W pozostałych badaniach uczestniczyli chorzy z umiarkowaną do ciężkiej aktywności choroby. Mając na uwadze dane przedstawione przez wnioskodawcę odnoszące się do wartości wskaźnika DAS28 w poszczególnych badaniach należy stwierdzić, że badania uwzględnione przez wnioskodawcę charakteryzują się znaczną przewagą pacjentów o ciężkiej postaci choroby (przy braku danych dla subpopulacji z umiarkowaną postacią choroby; za wyjątkiem badania TOWARD). Zatem odstąpiono od przedstawiania wyników ww. badań z uwagi na niezgodność populacji badanej z populacją wnioskowaną. Za źródło danych klinicznych najbardziej odpowiadających populacji wnioskowanej (pacjenci z umiarkowaną postacią RZS) należy uznać wyniki posteru konferencyjnego Nadzieja-Kozioł 2019 oraz [redacted] pochodzące z badania TOWARD.
- nie odnaleziono badań obserwacyjnych pozwalających na bezpośrednie lub pośrednie porównanie skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem wybranych komparatorów w populacji docelowej.
- część danych w analizie została odczytana z wykresów przedstawionych w publikacjach, co może wiązać 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). W badaniach TOWARD podano, że ok. 23% chorych stosowało uprzednio co najmniej 2 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. Ponadto populacja docelowa obejmuje chorych uprzednio nieleczonych inhibitorami anty-TNF. W badaniu TOWARD chorzy mogli uprzednio przyjmować leki biologiczne, nie podano jednak, jaki odsetek chorych stosował taką terapię. W badaniu Ruiz-Limon 2017 nie podano informacji o wcześniejszej terapii lekami biologicznymi. Do badania Wakabayashi 2011 włączano chorych po niepowodzeniu terapii csDMARD lub anty-TNF, jednakże do niniejszej analizy włączono jedynie podgrupę chorych

nieleczonych bDMARD. Należy podkreślić, że zróżnicowanie populacji pacjentów biorących udział w badaniach pod względem wcześniejszej ekspozycji na leczenie stanowi ograniczenie wnioskowania pod kątem zgodności z populacją programu lekowego.

- w odnalezionych badaniach brak jest również danych dotyczących zmiany wartości wskaźnika DAS28 dla subpopulacji pacjentów z umiarkowaną postacią choroby. Natomiast wyniki dotyczące zmiany wskaźnika DAS28 względem wartości początkowych w populacji chorych z umiarkowaną do ciężkiej postaci RZS zostały wykorzystane przez wnioskodawcę w analizie ekonomicznej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Jako instrument dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS) zaproponowano rozwiązanie:



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności zł wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).

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

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną porównując produkt leczniczy RoActemra (tocilizumab) stosowany w skojarzeniu z lekami z grupy csDMARDs w porównaniu z csDMARDs, aktualnie finansowanymi u pacjentów z umiarkowaną aktywnością RZS (metotreksat, sulfasalazyna, chlorochina, leflunomid), przy wykorzystaniu analizy kosztów-żyteczności (ang. *cost utility analysis*

CUA). W oszacowaniach uwzględniono perspektywy: płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz wspólną (płatnika publicznego i pacjenta) i uznano perspektywy NFZ i wspólną za tożsame. Analizę przeprowadzono w dożywotnim (25-letnim) horyzoncie czasowym.

W analizie wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne obejmujące koszty: leków i ich podania (biologicznych i konwencjonalnych), kwalifikacji do programu i monitorowania terapii oraz koszty leczenia po niepowodzeniu leków biologicznych i koszty leczenia działań niepożądanych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie TOC + csDMARDs [redacted] w porównaniu z csDMARDs w wysokości [redacted]. Stosowanie interwencji [redacted].

Oszacowana wartość inkrementalnego współczynnika kosztów użyteczności (ang. *incremental cost utility ratio* ICUR) wynosi [redacted] i znajduje się [redacted] progu opłacalności. Zatem TOC + csDMARDs jest [redacted].

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, wartość progowa ceny zbytu netto jednego opakowania leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności (139 953 zł), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, została oszacowana przez wnioskodawcę w dwóch wariantach:

- przy założeniu zmiennego kosztu tocilizumabu w ramieniu komparatora (co zakłada zmianę ceny w już refundowanym wskazaniu, ale jest o tyle zasadne że trudno przyjąć zróżnicowanie ceny w zależności od stopnia aktywności choroby);
- przy założeniu stałego kosztu tocilizumabu w ramieniu komparatora.

Tocilizumab, zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej, jest stosowany w ramieniu komparatora w pierwszej linii leczenia wśród chorych, u których dochodzi do nasilenia choroby (gdy DAS 28 przekroczy 5,1). Pierwszy wariant wyznaczenia ceny progowej obrazuje sytuację, w której cena tocilizumabu w populacji chorych z RZS o wysokiej aktywności choroby zależy od ceny tocilizumabu stosowanego u chorych z chorobą umiarkowaną. Wariant drugi zakłada zaś, że cena tocilizumabu stosowanego u chorych z ciężką postacią RZS jest niezależna od ceny leku stosowanego w postaci umiarkowanej.

Oszacowane przez wnioskodawcę progowe ceny zbytu netto dla poszczególnych produktów RoActemra wynoszą odpowiednio w wariantach:

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

Zgodnie z wynikami jednokierunkowej analizy wrażliwości największy wpływ na ICUR dla porównania TOC+csDMARDs vs csDMARDs mają następujące parametry (z perspektywy 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).

Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, iż prawdopodobieństwo opłacalności wnioskowanej technologii medycznej dla porównania TOC+csDMARDs vs csDMARDs jest równe ok. 98,9% w wariancie z RSS oraz ok. [redacted] w wariancie bez RSS.

Ograniczenia analizy

Wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewności oszacowań, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii, znajdują zastosowanie również w odniesieniu do oceny ekonomicznej wnioskowanej technologii medycznej.

Ponadto, na niepewność oszacowań analizy ekonomicznej mają wpływ następujące kwestie:

- 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 [początkowa wartości wskaźnika DAS28 w grupie tocilizumabu w badaniu MEASURE wynosiła 6,8 (mediana, przedział międzykwartylowy: 5,9 - 7,4)] 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.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)

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

W związku z odnalezieniem badania randomizowanego, w którym wykazano wyższość wnioskowanej technologii nad komparatorem, nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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

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

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

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

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

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

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia w przypadku decyzji o refundacji produktu leczniczego 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, przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz wspólnej (NFZ + świadczeniobiorca). Ze względu na brak dopłaty pacjenta do technologii dostępnych w ramach programów lekowych, odstąpiono od przedstawiania wyników z perspektywy wspólnej, gdyż są one tożsame z wynikami analizy z perspektywy NFZ. Oszacowania przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono koszty analogicznie jak w analizie ekonomicznej. Liczebność populacji docelowej pacjentów, którzy będą stosować ocenianą technologię oszacowano na [redacted] w I oraz [redacted] osób w II roku refundacji.

Natomiast inkrementalne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją leków RoActemra w analizowanym wskazaniu [redacted] wyniosą:

- [redacted]

Zgodnie z wynikami analizy wrażliwości największy wpływ na wyniki analizy, [redacted]

Ograniczenia analizy

Niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet jest uzależniona m.in. od następujących aspektów:

- 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;



- wnioskodawca, w złożonym wniosku, zakłada roczną wielkość dostaw niepozwalającą na zaspokojenie potrzeb wynikających z założeń przedstawionych przez siebie w analizie wpływu na budżet (BIA).

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

W ocenie Prezesa Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości, z uwagi na ograniczenia przeprowadzonych analiz, poszerzenie populacji docelowej dla tocilizumabu oraz co za tym idzie wysokie obciążenie budżetu płatnika, zasadnym wydaje się wprowadzenie dodatkowego mechanizmu dzielenia ryzyka, np. w formie rocznego pułapu maksymalnych wydatków płatnika publicznego, odpowiadającego kosztowi terapii populacji ograniczonej do pacjentów, u których nastąpiło niepowodzenie terapii co najmniej dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi. Oznacza to brak możliwości finansowania tocilizumabu u pacjentów z umiarkowaną postacią RZS, wcześniej nie leczonych.

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 Agencja zwraca uwagę na zapis w treści wnioskowanego programu lekowego „w przypadku braku możliwości stosowania leczenia biologicznego łącznie z metotreksatem preferowanym lekiem biologicznym jest tocilizumab”, który w opinii Agencji 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”). W odpowiedzi wnioskodawcy wskazano, że treść obowiązującego programu lekowego umożliwia leczenie zarówno TOC, jak i innymi lekami biologicznymi, niezależnie od przedstawienia takich dowodów naukowych w analizach HTA dla tych leków. Ponadto, wg wnioskodawcy zapis odnoszący się do monoterapii dotyczy sytuacji absolutnie wyjątkowej, w której zastosowanie metotreksatu nie

jest możliwe. Jak wskazuje wnioskodawca, zapisy o stosowaniu leków w monoterapii podyktowane są wyłącznie względami etycznymi, co tłumaczy się faktem, iż 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. W opinii wnioskodawcy, jest to analogiczna sytuacja jak dla subpopulacji chorych z innymi postaciami RZS (Zespół Stilla, wtórna amyloidozą, towarzyszące zapalenie naczyń), dla których podmioty odpowiedzialne nie dostarczają analiz HTA, a mimo to objęte są refundacją.

- 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. W opinii wnioskodawcy powyższy zapis ujęty został we wnioskowanym programie lekowym w kolumnie zawierającej zapisy dotyczące dawkowania poszczególnych substancji na wniosek lekarzy klinicyстів. Jak wskazuje wnioskodawca, określenie „preferowanym lekiem” nie jest zapisem, który w sposób obligatoryjny determinuje wyboru tocilizumabu jako leczenie I liniowe. Ponadto, wnioskodawca podkreśla, iż z danych sprzedażowych wynika, że tocilizumab faktycznie jest lekiem najczęściej wybieranym przez lekarzy klinicyстів.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

W ramach przedłożonej analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na

Oszacowane przez wnioskodawcę oszczędności [redacted] i są wyższe niż dodatkowe wydatki płatnika publicznego związane z refundacją preparatu leczniczego RoActemra w horyzoncie czasowym obejmującym okres od początku stycznia 2020 do końca grudnia 2021 roku.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 wytyczne kliniczne odnoszące się do stosowania leków biologicznych w leczeniu RZS:

- European League Against Rheumatism EULAR 2016 (Europa);
- American College of Rheumatology ACR 2015 (USA);
- Polskie Zalecenia Terapeutyczne 2016 (Polska).

Odnalezione rekomendacje kliniczne zalecają stosowanie leków biologicznych, w tym tocilizumabu, w leczeniu RZS. W wytycznych europejskich i polskich zalecają stosowanie leków biologicznych po niepowodzeniu co najmniej 1 csDMARD i przy obecności czynników złej prognozy (np. umiarkowanej aktywności choroby, czy niepowodzeniu ≥ 2 csDMARDs). Wytyczne ACR rekomendują tocilizumab (oraz

inne leki biologiczne) w umiarkowanej do ciężkiej aktywności choroby, także po niepowodzeniu 1 csDMARD.

Odnalezione wytyczne wskazują, że pierwszą linią leczenia RZS są konwencjonalne syntetyczne leki przeciwreumatyczne (csDMARDs). Natomiast po niepowodzeniu ich zastosowania rekomendowane są tsDMARDs oraz biologiczne leki przeciwreumatyczne (bDMARDs). tsDMARDs rekomendowane są również u pacjentów po niepowodzeniu bDMARDs.

Odnaleziono także 9 rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania tocilizumabu w leczeniu chorych na RZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz ciężkim (w tym 6 pozytywnych oraz 3 pozytywne z warunkowe):

- National Institute for Health and Care Excellence NICE 2016, 2012 (Wielka Brytania);
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH 2015, 2010 (Kanada);
- Haute Autorité de Santé HAS 2009 (Francja);
- Scottish Medicines Consortium SMC 2014, 2010 (Szkocja);
- Pharmaceutical Management Agency PBAC 2016, 2009 (Australia).

Odnalezione rekomendacje refundacyjne odnoszą się do dwóch postaci leku tj. dożylnie (łac. intravenous i.v.) lub podskórnie (łac. subcutaneous s.c). Najczęściej rekomenduje się objęcie refundacją tocilizumabu w skojarzeniu z MTX 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.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę wszystkie wnioskowane EANy produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) są finansowane w [] krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), natomiast w niektórych krajach refundowane są tylko niektóre z wnioskowanych EANów. W żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. RoActemra jest refundowana w [] krajach o zbliżonym do Polski PKB ([]).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 31.07.2019 r. Ministra Zdrowia (znaki pism: PLR.4600.4639.2018.17, PLR.4600.4640.2018.17, PLR.4600.4641.2018.17, PLR.4600.4642.2018.17), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych RoActemra (tocilizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 4 ml; RoActemra (tocilizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 10 ml; RoActemra (tocilizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml, 1, fiol. 20 ml; RoActemra (tocilizumab) roztwór do wstrzykiwań, 162 mg, 4, amp.-strzyk. 0,9 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości 87/2019 z dnia 14 października 2019 roku w sprawie oceny leku RoActemra (tocilizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 87/2019 z dnia 14 października 2019 roku w sprawie oceny leku RoActemra (tocilizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”.
2. 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.