

Opinia nr 20/2020

z dnia 6 marca 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku RoActemra (tocilizumab) we wskazaniu: olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (ICD-10: M31.6) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku RoActemra (tocilizumab) we wskazaniu: olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (ICD-10: M31.6) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku RoActemra (tocilizumab) we wskazaniu: olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (ICD-10: M31.6) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

W wyniku wyszukiwania systematycznego odnaleziono randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie GiACTA. W badaniu wykazano przewagę tocilizumabu dla następujących punktów końcowych: wyższy odsetek pacjentów, którzy uzyskali trwałą remisję choroby, dłuższy czas do wystąpienia pierwszego po remisji zaostrzenia/nawrotu GCA; niższy odsetek pacjentów wymagających terapii ratunkowej prednizonem; niższa skumulowana dawka glikokortykosteroidów; w ocenie jakości życia w zakresie oceny komponenty fizycznej wg kwestionariusza SF-36; oceny jakości życia w zakresie komponenty psychicznej wg kwestionariusza SF-36 w porównaniu z PLC+GKS_52; niższego odsetka pacjentów z nawrotem choroby po remisji w porównaniu z PLC_GKS; wyższego odsetka pacjentów, którzy uzyskali remisję choroby w 12 tyg. w porównaniu z grupą pacjentów stosujących PLC+GKS_52.

W zakresie oceny bezpieczeństwa w analizowanych grupach zaobserwowano zbliżoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych. Dla większości z raportowanych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, przy czym do najczęstszych zalicza się występowanie infekcji.

Wytyczne EULAR 2018 zalecają stosowanie tocilizumabu u wybranych pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic (z chorobą oporną, nawrotową, z obecnością lub

zwiększonym ryzykiem zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem glikokortykosteroidów).

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku RoActemra, tocilizumab, roztwór do wstrzykiwań we wskazaniu olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (ICD-10: M31.6), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.).

Zgodnie z informacją dołączoną do zlecenia populacja wnioskowana była uprzednio poddana sterydoterapii i mimo redukcji dawki doszło do powikłań (w postaci osteoporotycznych złamań kręgosłupa), co wymusza konieczność szybkiej redukcji dawki lub całkowitego wycofania sterydu.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (ang. *giant cell arteritis*, GCA) jest chorobą należącą do grupy chorób reumatycznych. Jest to najczęściej występujące pierwotne, układowe zapalenie naczyń. GCA to martwicze zapalenie dużych i średnich naczyń prowadzące do ich odcinkowych zwężeń i okluzji, a w konsekwencji do zaburzeń ukrwienia narządów. Najczęstszą postacią olbrzymiokomórkowego zapalenia naczyń, występującą u ok. 75% chorych, jest zapalenie tętnicy skroniowej.

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

Częstość występowania GCA wynosi od 1/100 000 w populacjach afroamerykańskich i latynoskich oraz 25/100 000 w populacji skandynawskiej. Częstość występowania GCA w Europie Południowej znajduje się w połowie pomiędzy populacjami skandynawskimi i azjatyckimi (roczna zapadalność to około 11/100 000 osób w wieku 50 lat lub starszych). Ogólnie, częstość występowania GCA w Europie ocenia się na 12/100 000 osób. GCA jest chorobą dotyczącą osoby starsze, bardzo rzadko rozpoczyna się przed osiągnięciem wieku 50 lat. Częstość występowania wzrasta wraz z wiekiem, osiągając najwyższy poziom w grupie wiekowej 70-79 lat.

Szybkie wdrożenie leczenia glikokortykosteroidami w dużych dawkach jest niezbędne, by ograniczyć ryzyko powikłań neurologiczno-okulistycznych. Do wczesnych komplikacji wynikających z niedokrwienia należą utrata wzroku i udar. Jeżeli proces patologiczny obejmuje jedno oko, w przypadku opóźnienia rozpoczęcia terapii lub jej przerwania istnieje wysokie ryzyko (20-50%) obustronnej utraty widzenia. Do późnych powikłań olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic należą tętniaki aorty. Objawy przedmiotowe GCA zwykle ustępują wkrótce po włączeniu glikokortykosteroidów w dużych dawkach, a następnie dochodzi do zahamowania odpowiedzi zapalnej. Powikłania steroidoterapii (wzrost masy ciała, patologiczne złamania kości, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, zaćma i tworzenie się wylewów podskórnych) występują często, dlatego ważne jest jej monitorowanie i redukcja dawek tak szybko, jak jest to bezpieczne.

Alternatywne technologie medyczne

W najnowszych odnalezionych wytycznych tocilizumab jest wymieniany jako lek stosowany w drugiej linii leczenia opornego lub nawrotowego olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic. Obok tocilizumabu wymieniany jest również metotreksat, którego zastosowanie, zgodnie ze zleceniem MZ, wiąże się z długim okresem oczekiwania na efekt, a ponadto stanowi technologię medyczną finansowaną ze

środków publicznych we wskazaniu obejmującym m.in. choroby autoimmunologiczne, a więc również analizowane wskazanie.

W jednej z otrzymanych opinii ekspertów zostało podane, że obecnie w analizowanym wskazaniu stosowane są glikokortykosteroidy, metotreksat, leflunomid, cyklosporyna, cyklofosfamid oraz w przypadku zagrożenia ślepotą lub niedokrwieniem ważnych narządów Solu-Medrol dożylnie. Jednocześnie ekspert podkreśla, że zdecydowana większość chorych odpowiada na leczenie encortonem i metotreksatem. Należy zauważyć, iż produkty wymienione przez eksperta, poza glikokortykosteroidami oraz metotreksatem, nie są wymienione wśród produktów zalecanych do stosowania w analizowanym wskazaniu przez wytyczne kliniczne.

Drugi z ekspertów wskazał, iż zgodnie z zaleceniami NICE tocilizumab należy zastosować u chorych z chorobą oporną na leczenie GKS lub w przypadku nawrotu. Dodatkowo w przywołanych przez eksperta zapisach rekomendacji EULAR znajduje się informacja, że leczeniem podstawowym tej choroby są glikokortykoidy (GKS) w dawce 40-60 mg/dz. z redukcją do 15-20 mg/dz. po 2-3 miesiącach i <5 mg/dz. po roku. Ekspert wskazuje, że u wybranych chorych przy braku możliwości wywołania remisji (definiowanej jako brak wszelkich znamion i objawów klinicznych przypisywanych aktywnemu LVV i normalizacja OB i CRP) wg podanego wyżej schematu (choroba oporna), bądź z nawrotem choroby (zwłaszcza z objawami klinicznymi niedokrwienia, w tym chromanie żuchwy, utrata wzroku zależna od GCA, martwica skóry czaszki, udar, chromanie kończyn) i towarzyszącymi danymi na aktywne zapalenie aorty (które powoduje postępujące poszerzenie aorty lub dużych naczyń, zwężenie lub rozwarstwienie) istnieje wskazanie do leczenia uzupełniającego. Zaleca rozważenie takiego postępowanie także u chorych z przeciwwskazaniami do przewlekłego stosowania GKS oraz gdy pojawiają się działania niepożądane. Zgodnie z opinią eksperta postępowanie to nie może zastąpić leczenia GKS, które są lekiem z wyboru. Celem leczenia tocilizumabem jest szybkie zmniejszenie dawki GKS. Dodatkowo ekspert wskazuje, że jako alternatywę można użyć metotreksatu w dawkach terapeutycznych.

W opinii eksperta użycie tocilizumabu należy ograniczyć wyłącznie do chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie GKS, w opisanych dawkach, w połączeniu z co najmniej 3 miesięcznym leczeniem podskórnym metotreksatem (jeśli nie jest przeciwwskazany i nie pojawiają się działania niepożądane) w dawce 25-30 mg/tydz. Leczenia należy zaprzestać, jeśli po 3 miesiącach nie uzyskano remisji lub dawka GKS niezbędna do jej podtrzymania przekracza 20 mg/dz. Czas leczenia, w oparciu o dostępne dane, nie powinien przekraczać 12 miesięcy.

Zgodnie z art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Tocilizumab jest lekiem należącym do grupy leków immunosupresyjnych oraz inhibitorów interleukin. 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 pośredniczącym 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.

W badaniach klinicznych nad stosowaniem tocilizumabu obserwowano szybkie zmniejszenie stężenia białka C-reaktywnego (CRP), szybkości opadania krwinek czerwonych (OB), stężenia osocznego amyloidu A (SAA) i fibrynogenu. Zgodnie z działaniem na białka ostrej fazy, podawanie tocilizumabu

więzało się ze zmniejszeniem liczby płytek krwi, przy czym zmniejszenie wartości tego parametru nie przekraczało granic normy. Obserwowano zwiększenie stężenia hemoglobiny, co jest spowodowane osłabieniem przez tocilizumab działania IL-6, stymulującej wytwarzanie hepcydyny, w wyniku czego dochodzi do zwiększenia dostępności żelaza. U chorych leczonych tocilizumabem stężenie CRP uległo zmniejszeniu do wartości mieszczących się w granicach normy już w drugim tygodniu leczenia i utrzymywało się na tym poziomie do końca trwania leczenia.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) RoActemra jest wskazana:

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

U tych pacjentów produkt może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX lub w przypadku, gdy kontynuacja leczenia MTX nie jest wskazana.

- w leczeniu czynnego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o początku uogólnionym (uMIZS) u pacjentów w wieku 1 rok i starszych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na wcześniejsze leczenie niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) i kortykosteroidami systemowymi. Produkt 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 metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (wMIZS; czynnik reumatoidalny pozytywny lub negatywny oraz postać nielicznostawowa, rozszerzająca) u pacjentów w wieku co najmniej 2 lat, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na wcześniejsze leczenie MTX. Może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji MTX lub u pacjentów, u których kontynuacja leczenia MTX nie jest wskazana.
- w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (ang. GCA) u dorosłych pacjentów.

Oceniane wskazanie mieści się we wskazaniach rejestracyjnych.

Lek RoActemra we wskazaniu „Tocilizumab w leczeniu olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (ICD-10 M31.5, M31.6)” obejmującym obecnie analizowane wskazanie M31.6 podlegał ocenie Agencji w 2018 r. Zarówno Stanowisko Rady Przejrzystości nr 93/2018 z dnia 1 października 2018 r., jak i Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 91/2018 z dnia 3 października 2018 r. były pozytywne.

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

W wyniku przeprowadzenia wyszukiwania systematycznego odnaleziono randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie GiACTA (podtyp IIA wg klasyfikacji AOTMiT). Populację w badaniu stanowili dorośli pacjenci z aktywną postacią GCA. W sumie do badania włączono 251 pacjentów. Jedno z czterech ramion odpowiada interwencji wnioskowanej: tocilizumab podskórnie w dawce 162 mg/tydz. podawany początkowo z prednizonem w dawce zredukowanej w okresie 26 tyg. (TCZ+GKS, n=100). Oceniany w analizie komparator stanowiło placebo podawane w glikokortykosteroidami w dawce zredukowanej w okresie 52 tygodni (PLC+GKS_52, n=51). Czas

obserwacji wynosił 52 tygodnie. Wyniki badania GiACTA zostały przedstawione w publikacjach: Stone 2017, Tuckwell 2016, Unizony 2013, Stone 2019, Strand 2019 oraz w przedstawiającym wyniki przedłużonej analizy badania doniesieniu konferencyjnym Stone 2019.

Do oceny efektów terapii wykorzystano następujące skale i kwestionariusze:

- SF-36 – kwestionariusz służy do ogólnej oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia pacjenta. Składa się z 36 pytań określających 8 domen życia chorego: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego, odczuwanie bólu, ogólne poczucie zdrowia, witalność, funkcjonowanie socjalne, ograniczenia związane z zaburzeniami emocjonalnymi, zdrowie psychiczne. Wzrastająca wartość punktowa koreluje z wyższą oceną jakości życia.

Skuteczność

W badaniu GiACTA w przypadku większości ocenianych punktów końcowych dla porównania TCZ+GKS vs PLC+GKS wykazano przewagę tocilizumabu. Zaobserwowano statystycznie istotne różnice na korzyść tocilizumabu dla następujących punktów końcowych:

- wyższy odsetek pacjentów, którzy uzyskali trwałą remisję choroby
- dłuższy czas do wystąpienia pierwszego po remisji zaostrzenia/nawrotu GCA,
- niższy odsetek pacjentów wymagających terapii ratunkowej prednizonem,
- niższa skumulowana dawka glikokortykosteroidów,
- w ocenie jakości życia w zakresie oceny komponenty fizycznej wg kwestionariusza SF-36,
- oceny jakości życia w zakresie komponenty psychicznej wg kwestionariusza SF-36 w porównaniu z PLC+GKS_52,
- niższego odsetka pacjentów z nawrotem choroby po remisji w porównaniu z grupami PLC_GKS,
- wyższego odsetka pacjentów, którzy uzyskali remisję choroby w 12 tyg. w porównaniu z grupą pacjentów stosujących PLC+GKS_52.

Za utrzymującą się remisję uznawano brak objawów klinicznych oraz normalizację poziomu stężeń reaktantów fazy ostrej utrzymującą się ≥ 6 miesięcy. Spośród 250 pacjentów włączonych do badania u 95 (38%) w okresie 52 tyg. wystąpił nawrót choroby, po wstępnym okresie remisji. Nawroty występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie stosującej tocilizumab w połączeniu z GKS niż w grupach stosujących placebo w skojarzeniu z GKS. W przypadku porównania z GKS stosowanymi przez 26 tyg. prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu u pacjentów stosujących tocilizumab było niższe o 64% (wynik istotny statystycznie), natomiast w przypadku porównania z GKS podawanymi przez cały okres badania o 53% niższe (wynik istotny statystycznie). U wszystkich pacjentów przywrócono stan remisji z zastosowaniem zwiększonych dawek GKS.

Remisja w badaniu GiACTA była definiowana jako brak nawrotów i nie uwzględniała poziomu białka C-reaktywnego. Z analizy wykluczono pacjentów, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu lub otrzymali terapię wyjścia (ang. *escape therapy*) (pacjenci, u których wystąpił nawrót lub nie mogli zrezygnować z terapii prednizonem zostali odślepieni i stosowali terapie, do których zostali przypisani w ramach randomizacji). Pacjenci, dla których nie dysponowano danymi dotyczącymi statusu remisji zostali uznani za niebędących w remisji w danym punkcie czasowym. Ponad połowa pacjentów (142/250; 56,8%) była w remisji na początku badania ze względu na fakt, iż w okresie 6 tyg. przed rozpoczęciem badania pacjenci otrzymywali glikokortykosteroidy. Większa liczba pacjentów otrzymujących terapię TCZ uzyskała remisję w porównaniu z pacjentami stosującymi prednizon. Odsetek pacjentów stosujących TCZ+GKS_26 uzyskujących remisję wzrósł do 12 tyg. o 28%, w porównaniu z 2% u pacjentów stosujących PLC+GKS_26 i 14% u pacjentów stosujących PLC+GKS_52. W 12 tyg. odsetek pacjentów w remisji w grupie stosującej TCZ+GKS_26 wynosił 83% (n=83), podczas gdy odsetek remisji w grupach stosujących PLC+GKS_26 i PLC+GKS_52 wynosił odpowiednio 66,0% (n=33), 64,7% (n=33) (p=0,10 vs

PLC+GKS_26; $p=0,03$ vs PLC+GKS_52). W badaniu mediana czasu do wystąpienia pierwszego po remisji zaostrzenia/nawrotu GCA nie została osiągnięta w grupie TCZ+GKS, zaś w grupie PLC+GKS_52 mediana została osiągnięta po 295 dniach (HR 0,39 (95%CI 0,18; 0,82); $P=0,0001$).

Odsetek pacjentów wymagających terapii ratunkowej prednizonem był niższy w grupie TCZ+GKS (23%) niż w grupie PLC+GKS_52 (55%) (OR 0,25 (95%CI 0,012; 0,51)).

Całkowita dawka GKS w czasie 52 tygodni wyniosła 1 862 mg w TCZ+GKS_26, zaś w PLC+GKS_52 3 818 mg ($P<0,001$). W okresie 3 lat mediana całkowitej dawki była najniższa u pacjentów z grupy stosującej TCZ+GKS_26: 2 647 mg; PLC+GKS_52: 5 323 mg.

Do istotnych objawów podmiotowych GCA należą zaburzenia widzenia. Zgodnie z danymi literaturowymi zanim w praktyce klinicznej zaczęto standardowo stosować GKS, od 30 do 60% pacjentów z GCA traciło wzrok, zaś obecnie ten odsetek wynosi między 5 a 20% (Mollan 2018). W badaniu GACTA w grupie zgodnej z wnioskowaną interwencją, tj. przyjmującej TCZ co tydzień, nie zaobserwowano zaburzeń wzroku.

Jakość życia

W publikacji Strand 2019 raportowano jakość życia u pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic leczonych tocilizumabem w dawce 1x/tydzień + GKS w porównaniu z placebo + GKS. W tym celu wykorzystano skale SF-36 PCS i MCS. Do analizy włączono zarówno chorych z odpowiedzią na leczenie, jak i chorych bez odpowiedzi na leczenie.

- SF-36 (wzrastająca wartość punktowa koreluje z wyższą oceną jakości życia)
 - W odniesieniu do wyników uzyskanych dla komponenty fizycznej (PCS) wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy stosującej tocilizumab (średnia wyjściowa liczba punktów: 43,10 pkt; uzyskana średnia zmiana punktów po terapii: +4,18 pkt) w porównaniu z grupami stosującymi placebo+GKS_26 (42,65 pkt; -0,98 pkt) oraz GKS_52 (41,12 pkt; -0,40 pkt).
 - W przypadku wyników uzyskanych dla komponenty psychicznej (MCS), różnicę istotną statystycznie na korzyść grupy tocilizumabu (42,77 pkt; +8,10 pkt) wykazano tylko w porównaniu do grupy PLC+GKS_52 (40,45 pkt; +1,89 pkt).
 - W przypadku porównania TCZ+GKS_26 vs PLC+GKS_26, uzyskano istotne statystycznie różnice na korzyść grupy stosującej tocilizumab w domenach odnoszących się do funkcjonowania fizycznego, ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, ogólnego poczucia zdrowia oraz witalności.

Bezpieczeństwo

W zakresie oceny bezpieczeństwa w analizowanych grupach TCZ+GKS i PLC+GKS_52 zaobserwowano zbliżoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych. W większości z porównywanych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, przy czym do najczęstszych zalicza się występowanie infekcji (75% w grupie TCZ+GKS oraz 65% w grupie PLC+GKS_52). Zgodnie z wytycznymi klinicznymi terapie dodawane do GKS mają na celu głównie zmniejszenie częstości zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem glikokortykosteroidów. Natomiast wyniki badania GACTA nie potwierdziły korzyści w tym zakresie dla rocznego okresu obserwacji. Dane dotyczące dłuższego okresu obserwacji zaczerpnięto z badań opisujących serie przypadków i dotyczyły jedynie dożylniej drogi podania, wobec czego nie pozwalają na wiarygodną ocenę długoterminowego bezpieczeństwa TCZ.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z ChPL Roactemra do działań niepożądanych produktu występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: reakcje w miejscu podania, zakażenia górnych dróg oddechowych, hipercholesterolemia.

Do najcięższych działań niepożądanych należą: ciężkie zakażenia, powikłania zapalenia uchyłków jelita oraz reakcje nadwrażliwości. Produkt RoActemra w monoterapii nie powinien być stosowany w leczeniu ostrych nawrotów choroby, ponieważ skuteczność w takich przypadkach nie została określona. Glikokortykosteroidy powinny być stosowane zgodnie z oceną medyczną i zaleceniami dotyczącymi praktyki klinicznej.

W URPL odnaleziono komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. dotyczący występowania przypadków ciężkiego uszkodzenia wątroby wywołanego przyjmowaniem produktu leczniczego RoActemra, w tym ostrej niewydolności wątroby, zapalenia wątroby i żółtaczki, w niektórych przypadkach wymagających przeszczepu wątroby. Częstość występowania hepatotoksyczności określa się jako rzadką. Wskazano, iż należy zalecić pacjentom, aby niezwłocznie skonsultowali się z lekarzem w przypadku wystąpienia podmiotowych i przedmiotowych objawów uszkodzenia wątroby. Należy zachować szczególną ostrożność rozważając rozpoczęcie leczenia u pacjentów ze zwiększoną aktywnością AIAT lub AspAT. W przypadku stwierdzenia nieprawidłowości w aktywności enzymów wątrobowych może być konieczna modyfikacja dawki tocilizumabu (URPL 2019). Odnaleziono także informację z 2010 roku dotyczącą wystąpienia reakcji anafilaktycznej u pacjentów stosujących lek RoActemra – na jej podstawie została uaktualniona treść ChPL w części dotyczącej specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności.

Na stronie Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency, EMA) dostępne są informacje o sygnałach odnośnie do bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu. Od 2012 r. komitet PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) przeanalizował doniesienia dotyczące zapalenia pęcherzyka żółciowego, DRESS (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), paraliżu twarzy, hipofibrynogenemii, niezakaźnego zapalenia mózgu oraz łuszczycy. Sygnały te zostały rozpatrzone i nie wpłynęły na konieczność modyfikacji informacji w ChPL.

Na stronie amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) podano informację o trwającej ocenie tocilizumabu i potencjalnym związku substancji z hepatotoksycznością i zapaleniem trzustki.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym leku RoActemra. Poniżej przedstawiono opinię Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), pochodzącą z raportu oceniającego.

W badaniu GiACTA uzyskano utrzymującą się remisję u pacjentów stosujących tocilizumab w dawce 162 mg/1 tydz. i w dawce 162 mg/2 tyg. podawany początkowo z prednizonem w dawce zredukowanej w okresie 26 tyg. Tocilizumab był skuteczniejszy od placebo w skojarzeniu z prednizonem w dawce zredukowanej w okresie 26 tyg. i 52 tyg. Ogólnie pacjenci w obu grupach stosujących tocilizumab charakteryzowali się istotnie niższą skumulowaną dawką przyjętych glikokortykosteroidów w porównaniu z pacjentami stosującymi placebo. Powyższe przyczynia się do lepszego profilu bezpieczeństwa tocilizumabu w porównaniu do prednizonu stosowanego w monoterapii. Biorąc pod uwagę wiek populacji docelowej (pacjenci >50 r.ż.) korzystniejszy profil bezpieczeństwa jest istotnym czynnikiem [EMA RoActemra 2017].

Uzyskane od ekspertów opinie wskazują, że korzyści ze stosowania tocilizumabu zdecydowanie przewyższają potencjalne działania niepożądane.

Ograniczenia analizy

Do badania GiACTA włączani byli pacjenci nowozdiagnozowani lub pacjenci z nawrotem/zaostreniem choroby. Populacja zdefiniowana zleceniem MZ zdaje się być w stabilnej fazie choroby, a przyczyną konieczności zmiany terapii jest obecność powikłań sterydoterapii.

Zgodnie ze zleceniem tocilizumab będzie podawany pacjentowi raz w tygodniu. Tymczasem w abstrakcie konferencyjnym Stone 2019 część wyników przedstawiono dla populacji łącznej stosującej tocilizumab zarówno raz w tygodniu, jak i raz na dwa tygodnie.

Efektywność technologii alternatywnych

Dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Ocena konkurencyjności cenowej

Tocilizumab, roztwór do wstrzykiwań 162 mg/ml, jest finansowany w ramach programu lekowego B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”, czyli we wskazaniu innym niż wnioskowane. Koszt terapii trwającej 3 miesiące dla 1 pacjenta obliczony na podstawie ceny leku z obwieszczenia MZ z dnia 20 grudnia 2019 r. wynosi 9287,46 zł brutto.

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcznej terapii dla 1 pacjenta wynosi [REDAKTOWANE]. Koszt ten jest [REDAKTOWANE] od wyliczonego na podstawie obwieszczenia MZ.

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

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

Zgodnie z danymi NFZ liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem M 31.6 wg ICD-10 w latach 2016 – pierwsze półrocze 2019 r. wynosiła odpowiednio 298, 347, 444 i 317 pacjentów. Na podstawie opinii ekspertów klinicznych w zakresie oszacowania liczebności populacji, która mogłaby stosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL, uzyskano populacje w dwóch wariantach: 30 i 597 osób.

Koszt 3 miesięcy terapii:

- Wariant minimalny – 30 pacjentów
 - Wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ: [REDAKTOWANE]
 - Wg obwieszczenia MZ z dnia 20 grudnia 2019 r.: 278 623,80 zł brutto
- Wariant maksymalny – 597 pacjentów
 - Wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ: [REDAKTOWANE]
 - Wg obwieszczenia MZ z dnia 20 grudnia 2019 r.: 5 544 614 zł brutto

Biorąc pod uwagę zapisy z art. 47i ust. 2 ustawy o świadczeniach, zgodnie z którym kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania zgody na finansowanie leku w ramach RDTL nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z instrumentem dzielenia ryzyka oraz na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej stosowanej w ramach RDTL w wariantcie minimalnym (30 pacjentów) przez 3 mies. powinien być niższy niż 0,28 mln zł brutto, natomiast w wariantcie maksymalnym (597 pacjentów) niższy niż 5,54 mln PLN. [REDAKTOWANE]

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej liczby pacjentów, czasu leczenia.

Ograniczenia

Istnieje znaczna rozbieżność między wielkościami populacji docelowej oszacowanymi na podstawie kryteriów podanych przez ekspertów. Należy przyjąć, że podane powyżej dane stanowią subiektywne oszacowanie, przez co istnieje ryzyko rozbieżności względem stanu faktycznego.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono wytyczne kliniczne następujących towarzystw naukowych:

- PTR 2016 – Polskie Towarzystwo Reumatologiczne
- EULAR 2018 – The European League Against Rheumatism
- GEFA 2016 – Recommendations of the French Study Group for Large Vessel Vasculitis

Odnaleziono trzy wytyczne praktyki klinicznej opublikowane przed datą zarejestrowania leku RoActemra przez EMA (lipiec 2017 r.): polskie Reumatologia 2016, ogólnoeuropejskie EULAR 2008 oraz francuskie GEFA 2016. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi złotym standardem w leczeniu GCA są glikokortykosteroidy. Tocilizumab został wymieniony jedynie w wytycznych GEFA 2016 jako obiecujący lek biologiczny w leczeniu GCA. Został on umiejscowiony w ścieżce terapeutycznej jako lek dodany do glikokortykosteroidów w celu obniżenia ich dawki. W tym samym miejscu ścieżki terapeutycznej i na takich samych warunkach wytyczne zalecały stosowanie metotreksatu (PTR 2016, GEFA 2016), wskazując jednak na jego umiarkowaną skuteczność (GEFA 2016).

Odnalezione ogólnoeuropejskie wytyczne EULAR 2018 zalecają stosowanie tocilizumabu u wybranych pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic (z chorobą oporną, nawrotową, z obecnością lub zwiększonym ryzykiem zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem glikokortykosteroidów). Jako alternatywę dla tocilizumabu wytyczne europejskie wskazują metotreksat.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 05.02.2020 (znak pisma: PLD.4530.12.2020.1.AB) odnośnie do przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych: RoActemra, tocilizumab, roztwór do wstrzykiwań we wskazaniu olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (ICD-10: M31.6), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 784, z późn. zm.), na podstawie: Opinii Rady Przejrzystości nr 45/2020 z dnia 2 marca 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku RoActemra (tocilizumab) we wskazaniu: olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (ICD-10: M31.6) oraz raportu OT.422.14.2020 „RoActemra (tocilizumab) we wskazaniu: olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (ICD-10: M31.6) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych” z dnia 27 lutego 2020.