



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

RoActemra (tocilizumab)

we wskazaniu:

olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (ICD-10: M31.6)

Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.14.2020

Data ukończenia: 27.02.2020

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy „nie dotyczy”.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem „nie dotyczy” 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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: „nie dotyczy”.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Roche Registration GmbH.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Roche Registration GmbH 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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Registration GmbH.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) 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: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CRP	białko C-reaktywne
DMARDs	Leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ang. disease-modifying antirheumatic drugs)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
GCA	olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (ang. giant cell arteritis, GCA)
GKS	glikokortykosteroidy
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.)
MTX	metotreksat
MR	rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OB	odczyn Biernackiego
PGA	globalna ocena aktywności choroby w ocenie pacjenta (ang. Patient Global Assessment of Disease Activity)
PET	pozytonowa tomografia emisyjna
PRE	prednizon
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RPA	rekomendacja Prezesa Agencji
SRP	stanowisko Rady Przejrzystości
TAB	biopsja tętnicy skroniowej (ANG. <i>Temporal artery biopsy</i>)
TCZ	tocilizumab
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
TK	tomografia komputerowa
anty-TNF	inhibitory czynnika martwicy nowotworu (ang. Tumor Necrosis Factor)
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.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
1. Podsumowanie	5
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Problem zdrowotny.....	8
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	9
2.3. Oceniana technologia.....	9
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	11
3.1. Przegląd Agencji	11
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	11
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	11
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	13
3.1.4. Dodatkowe informacje	19
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	21
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	22
6. Konkurencyjność cenowa	24
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	25
8. Piśmiennictwo	27
9. Załączniki.....	28
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji	28

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 5 lutego 2020 r., znak PLD.4530.12.2020.1.AB (data wpływu do Agencji 05.02.2020 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii 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 lekowych (RDTL). Zgodnie ze zleceniem tocilizumab miałby być stosowany u pacjenta ze względu na istniejące powikłania sterydoterapii oraz zbyt długi czas oczekiwania na odpowiedź na metotreksat.

Lek RoActemra w analizowanym wskazaniu (wniosek obejmował wówczas rozpoznania zdefiniowane dwoma kodami ICD-10: M31.5 i 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.

Problem zdrowotny

Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (ang. *giant cell arteritis*, 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.

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.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni (prof. Witold Tłustochowicz i prof. Marek Brzosko – Konsultant Krajowy w dziedzinie Reumatologii) jako skutki następstw choroby wymienili niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie i obniżenie jakości życia. Prof. Tłustochowicz wymienił dodatkowo przedwczesny zgon. Jako uzasadnienie dla powyższych opinii eksperci wskazali istnienie u pacjentów z GCA wysokiego ryzyka utraty wzroku oraz powikłań zapalenia aorty i dużych naczyń zaopatrujących ważne dla życia narządy.

Efektywność kliniczna i praktyczna

Ze względu na fakt, iż ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej technologii we wskazaniu olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic została przeprowadzona w analizie weryfikacyjnej nr OT.4331.21.2018, w niniejszym opracowaniu przeprowadzono aktualizację wyszukiwania przeprowadzonego w ww. analizie oraz przytoczono główne wnioski z niej płynące.

W przeglądzie systematycznym przeprowadzonym w 2018 r. przedstawiono badanie GiACTA, do którego włączano pacjentów z aktywną postacią olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic. W badaniu pacjentów przydzielono do czterech grup, stosujących następujące interwencje: tocilizumab raz w tygodniu podskórnie podawany z prednizonem w dawce zredukowanej w okresie 26 tyg. (interwencja zgodna z analizowaną)(TCZ+GKS_26); tocilizumab dwa razy w tygodniu podskórnie podawany z prednizonem w dawce zredukowanej w okresie 26 tyg. (interwencja niezgodna z analizowaną)(TCZ(Q2W)+GKS), placebo z prednizonem w dawce zredukowanej w okresie 26 tyg. (PLC+GKS_26) i placebo z prednizonem w dawce zredukowanej w okresie 52 tyg. (PLC+GKS_52).

W ramach niniejszego opracowania do przeglądu włączono 2 publikacje pełnotekstowe Stone 2019 i Strand 2019 stanowiące uzupełnienie wyników badania GiACTA oraz abstrakt konferencyjny Stone 2019 dotyczący jego przedłużonej fazy.

Oceniany w analizie z 2018 r. komparator stanowiło placebo podawane z glikokortykosteroidami w dawce zredukowanej w okresie 52 tygodni (PLC+GKS_52). W ramach niniejszej analizy przedstawiono porównanie z dwoma ramionami badania GiACTA, w których stosowano PLC+GKS_26 i PLC+GKS_52.

W badaniu GiACTA w przypadku większości ocenianych punktów końcowych dla porównania TCZ+GKS vs PLC+GKS_52 wykazano przewagę tocilizumabu.

Zaobserwowano IS 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. Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic w wynikach obu grup (TCZ+GKS i PLC+GKS_52) dla komponenty psychicznej oraz w globalnej ocenie choroby przez pacjenta na skali VAS.

W ramach aktualizacji wyników zaraportowano IS różnice na korzyść analizowanej interwencji w zakresie:

- oceny jakości życia w zakresie komponenty psychicznej wg. kwestionariusza SF-36 w porównaniu z PLC+GKS_52 oraz w skali FACIT-Fatigue względem wartości wyjściowych po 52. tyg. w porównaniu z dwiema grupami PLC_GKS,
- 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.

W analizie z 2018 r. w zakresie oceny bezpieczeństwa w analizowanych grupach TCZ raz w tygodniu + GKS i PLC+GKS_52 zaobserwowano zbliżoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych. W większości z porównywanych zdarzeń nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, przy czym do najczęstszych zalicza się występowanie infekcji (75% w grupie TCZ raz w tygodniu + GKS oraz 65% w grupie PLC+GKS_52). W ramach niniejszej analizy nie odnaleziono dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa terapii w badaniu GiACTA.

W abstrakcie konferencyjnym Stone 2019 zaprezentowano wyniki drugiej fazy badania GiACTA, w której zanalizowano bezpieczeństwo i możliwość utrzymania się efektów terapii tocilizumabem w okresie dwóch lat po zakończeniu podwójnie zaślepionej próby. Odsetek pacjentów niewymagających terapii tocilizumabem i glikokortykosteroidami w grupie stosującej w ramach fazy podwójnie zaślepionej TCZ+GKS był wyższy niż odsetek pacjentów z grupy stosującej PLC+GKS. Pacjenci, którzy w pierwszej fazie badania otrzymywali TCZ raz w tygodniu charakteryzowali się również dłuższym czasem do pierwszego nawrotu oraz przyjmowali niższą skumulowaną dawkę GKS w porównaniu do pozostałych grup analizowanych w badaniu. Częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych na 100 pacjentolat przez 3 lata obserwacji (okres podwójnie zaślepiony + etap 2 badania) były porównywalne u pacjentów, którzy nigdy nie otrzymywali TCZ (23,2) i którzy otrzymali TCZ co najmniej raz (25,4), natomiast częstość występowania ciężkich infekcji wyniosła odpowiednio 4,6 i 3,5/ 100 pacjentolat.

Badania obserwacyjne włączone do analizy skuteczności praktycznej, dotyczyły przede wszystkim tocilizumabu stosowanego dożylnie, niemniej potwierdzają one wyniki uzyskane w badaniu klinicznym w zakresie uzyskania remisji.

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Biorąc pod uwagę, że oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku RoActemra, stosunek korzyści do ryzyka zastosowania leku w tym wskazaniu Europejska Agencja Leków uznała za korzystny.

Prof. Tłustołowicz wskazał, iż *korzyści ze stosowania zdecydowanie przewyższają potencjalne, powszechnie znane, działania niepożądane.*

Prof. Brzosko wskazał, że *jest to leczenie korzystne. Dla chorych opornych na dotychczasowe leczenie jest to jedyna alternatywa.*

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

Zgodnie z informacjami przekazanymi w zleceniu pacjent leczony był sterydoterapią, a każda próba zmniejszenia dawki kończyła się zaostrzeniem choroby. Ze względu na powikłania po sterydoterapii (złamanie kręgu) i wysokie ryzyko kolejnych złamań osteoporotycznych, a także zbyt długie oczekiwanie na pełne działanie metotreksatu u pacjenta istnieje konieczność szybkiej redukcji dawki lub całkowitego wycofania sterydu z zastosowaniem tocilizumabu.

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, który stanowi technologię medyczną finansowaną ze środków publicznych we wskazaniu obejmującym m.in. choroby autoimmunologiczne, a więc również analizowane wskazanie.

Ankietowani przez Agencję eksperci jako inne leki stosowane w tym wskazaniu wymienili: *glukokortykosteroidy, metotreksat, leflunomid, cyklosporynę, cyklofosfamid oraz w przypadku zagrożenia ślepotą lub niedokrwieniem ważnych narządów Solu Medrol dożylnie*. Produkty te, poza glikokortykosteroidami i metotreksatem, nie są zalecane do stosowania w tym wskazaniu przez wytyczne kliniczne.

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne i opinie ekspertów można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 mies. terapii 1 pacjenta wynosi: [REDAKTOWANE]. Koszt ten jest [REDAKTOWANE] od wyliczonego na podstawie Obwieszczenia MZ (9 287,46 PLN).

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Przyjmując do obliczeń cenę leku RoActemra na podstawie obwieszczenia MZ (lek RoActemra refundowany jest w innym wskazaniu) w wariantcie minimalnym (30 pacjentów) koszt stosowania leku przez 3 mies. wynosi 0,28 mln PLN brutto, natomiast w wariantcie maksymalnym (597 pacjentów) 5,54 mln PLN.

Należy zauważyć, że ceny przedstawione na obwieszczeniu MZ nie uwzględniają ewentualnych porozumień podziału ryzyka zawartych między MZ a podmiotem odpowiedzialnym.

Zgodnie z art. 47i. ust. 2 Ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na finansowanie w ramach RDTL dotyczy leku, który jest już refundowany, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z instrumentem dzielenia ryzyka, jeżeli został zawarty.

W związku z tym, koszt poniesiony przez NFZ powinien być w rzeczywistości niższy niż ten oszacowany przy użyciu ceny leku RoActemra z obwieszczenia MZ.

Należy w tym miejscu podkreślić, że [REDAKTOWANE] niż koszty oszacowane na podstawie obwieszczenia MZ.

Uwagi dodatkowe

Brak uwag.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 5 lutego 2020 r., znak PLD.4530.12.2020.1.AB (data wpływu do Agencji 05.02.2020 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii 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 lekowych (RDTL).

Zgodnie z informacją dołączoną do zlecenia u pacjenta od początku leczenia stosowano sterydoterapię (60 mg glikokortykosteroidów dziennie; dawka stopniowo zmniejszana do 15 mg/ dzień). Kilkakrotne próby obniżenia dawki zakończyły się niepowodzeniem. Ze względu na istnienie powikłań sterydoterapii w postaci złamań osteoporotycznych kręgów, konieczna jest szybka redukcja dawki lub całkowite wycofanie sterydu. W załączniku do zlecenia jako uzasadnienie dla zastosowania tocilizumabu wskazano ponadto „zbyt długie oczekiwanie na pełne działanie metotreksatu”.

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. W uzasadnieniu Rekomendacji wskazano, iż *wyniki analizy klinicznej wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii medycznej (tocilizumab+prednizon) względem komparatora (placebo+prednizon) w zakresie m.in. trwałej remisji choroby, wystąpienia nawrotu/zaostżenia choroby oraz wdrożenia terapii ratunkowej. Natomiast w zakresie bezpieczeństwa zdarzenia niepożądane ogółem występowały z podobną częstotnością w obu grupach badanych.*

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

Analiza ekonomiczna wskazuje, że terapia tocilizumabem jest droższa i skuteczniejsza w porównaniu do prednizonu. (...) W ramach analizy nie przeprowadzono oszacowania ekonomicznego dla porównania z metotreksatem co uniemożliwia wnioskowanie w zakresie efektywności kosztowej dla tego porównania. W ramach obliczeń własnych zestawiono koszty rocznej terapii jednego pacjenta tocilizumabem i metotreksatem. Wyniki wskazują na wielokrotnie wyższe koszty terapii tocilizumabem.

Analiza wpływu na budżet wskazuje, na możliwy wzrost wydatków płatnika publicznego po podjęciu pozytywnej decyzji refundacyjnej w kolejnych latach finansowania [REDAKOWANE]. Należy mieć jednak na uwadze niepewności związane z oszacowaniem liczebności populacji docelowej, która w rzeczywistości może być większą niż przyjęta w oszacowaniach wnioskodawcy. Mając powyższe na uwadze, Prezes Agencji uznaje za zasadne wprowadzenie dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka w postaci cappingu, który pozwoli zabezpieczyć wydatki płatnika publicznego.

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (ang. *giant cell arteritis*, 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.

Epidemiologia

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 dotykającą 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.

[Leuchten 2018, Masłowski 2015]

Rokowanie

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. Następnie dochodzi do zahamowania odpowiedzi zapalnej. Niepowodzenie w osiągnięciu poprawy powinno nasunąć podejrzenie błędnego rozpoznania. 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.

[Traczewski 2011]

Źródło: OT.4431.21.2018

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

W poniższej tabeli przedstawiono informacje z opinii ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję. Przedstawione w niniejszym opracowaniu opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 1. Skutki następstw ocenianej choroby lub stanu zdrowia według ekspertów klinicznych

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. dr hab. Witold Tlustochowicz Kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa	Prof. dr hab. Marek Brzosko Konsultant Krajowy w dziedzinie Reumatologii
Przedwczesny zgon	X	-
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X	X
Niezdolność do pracy	X	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X	X
Obniżenie jakości życia	X	X

Prof. Tlustochowicz jako uzasadnienie dla powyższej opinii wskazał, iż *olbrzymiokomórkowe zapalenie naczyń powoduje istotne uszkodzenie wzroku lub ślepotę u 13-19% chorych. Udary mózgu szacowane są na około 5%. Na podobną ilość szacowane jest powstawanie tętniaków, u około 15% chorych zajęta jest aorta.*

Prof. Brzosko w uzasadnieniu podkreślił, iż chorzy, u których wystąpiła ślepota obu oczu będą niezdolni do samodzielnej egzystencji, niezdolni do pracy, narażeni na przewlekłe cierpienie i obniżenie jakości życia. Dotyczy to również w dużej mierze chorych ze ślepotą jednego oka. Również powikłania zapalenia aorty, jak i dużych naczyń zaopatrujących ważne dla życia narządy należą do tych powikłań powodujących niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie i obniżenie jakości życia.

2.3. Oceniana technologia

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL RoActemra]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	RoActemra (tocilizumab), roztwór do wstrzykiwań, 162 mg/0,9 ml, 4 amp.-strz.
Wnioskowane wskazanie	Olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic (ICD-10: M31.6)

Wskazania zarejestrowane	<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 przeciwrheumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARDs) lub inhibitorami czynnika martwicy nowotworu (ang. anti-TNF) <p>U tych pacjentów produkt RoActemra może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub w przypadku gdy kontynuacja leczenia metotreksatem nie jest wskazana.</p> <p>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.</p> <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 olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (ang. GCA) u dorosłych pacjentów.</p>
Wnioskowane dawkowanie	1 ampułkostrzykawka 162 mg na 1 tydzień przez 3 miesiące*
Droga podania	pozajelitowo
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

*Zgodnie z ChPL RoActemra zalecana dawka wynosi 162 mg podawane podskórną raz w tygodniu w skojarzeniu z leczeniem glikokortykosteroidami w malejących dawkach. Produkt RoActemra może być stosowany w monoterapii po zakończeniu stosowania glikokortykosteroidów. Produkt RoActemra w monoterapii nie powinien być stosowany w leczeniu ostrych nawrotów choroby. W związku z przewlekłym charakterem GCA, leczenie trwające powyżej 52 tygodni powinno być prowadzone w oparciu o aktywność choroby, ocenę lekarza i wybór pacjenta.

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących stosowania tocilizumabu w analizowanym wskazaniu wykonano przeszukanie w następujących bazach informacji medycznej: PubMed, Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 18.02.2020 r.

Ze względu na fakt, iż lek RoActemra podlegał wcześniejszej ocenie Agencji we wskazaniu zgodnym z obecnie analizowanym, w ramach niniejszego opracowania przytoczono wyniki analizy weryfikacyjnej nr OT.4331.21.2018 i dokonano aktualizacji wyszukiwania dowodów naukowych opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w ramach prac nad wspomnianą analizą (od lipca 2018 r.). Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 3. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	pacjenci z o brzościomórkowym zapaleniem tętnic	niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	tocilizumab 162 mg/0,9 ml podawany 1 raz w tygodniu podskórnie	niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	nie ograniczono	-
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne (obejmujące co najmniej 20 pacjentów). W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania z najwyższego poziomu dowodów naukowych	niespełniające kryteriów włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w pełnym tekście; do przeglądu kwalifikowano również abstrakty konferencyjne dotyczące dłuższych okresów obserwacji oraz analiz dodatkowych z badania pierwotnego, którego wstępne wyniki opublikowano w postaci pełnotekstowej publikacje w języku angielskim lub polskim publikacje opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w ramach analizy weryfikacyjnej AOTMiT nr OT.4331.21.2018 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w postaci abstraktu lub listu, publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono publikacje stanowiące uzupełnienie wyników randomizowanego badania GiACTA włączonego do analizy przeprowadzonej w 2018 r., tj. 2 publikacje pełnotekstowe Stone 2019 i Strand 2019 oraz abstrakt konferencyjny Stone 2019, przedstawiający wyniki przedłużonej fazy badania GiACTA.

Dodatkowo do analizy włączono 2 badania obserwacyjne, niespełniające w pełni kryteriów włączenia do niniejszej analizy w zakresie interwencji: Caldeon-Goercke 2019 (pacjenci otrzymywali tocilizumab zarówno dożylnie, jak i podskórnie) i Adler 2019 (pacjenci włączeni do analizy zakończyli terapię tocilizumabem podawanym dożylnie), stanowiące dowody rzeczywistej praktyki klinicznej.

W badaniu GiACTA pacjentów z aktywną postacią olbrzymiomórkowego zapalenia tętnic przydzielono do czterech grup, stosujących następujące interwencje:

1. tocilizumab podskórnie w dawce 162 mg/tydz. podawany początkowo z prednizonem w dawce zredukowanej w okresie 26 tyg. (TCZ+GKS) (interwencja odpowiadająca wnioskowanej);
2. tocilizumab podskórnie w dawce 162 mg/2 tyg. z prednizonem w dawce zredukowanej w okresie 26 tyg.;
3. placebo z prednizonem w dawce zredukowanej w okresie 26 tyg. (PLC+GKS_26);
4. placebo z prednizonem w dawce zredukowanej w okresie 52 tyg. (PLC+GKS_52).

Do badania GiACTA włączano pacjentów nowozdiagnozowanych lub pacjentów z nawrotem/zaostreniem choroby, przy czym w grupie TCZ+GKS pacjenci nowozdiagnozowani stanowili 47%, a pacjenci z nawrotem 53%.

Tabela 4. Skrócona charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>GiACTA (NCT01791153) Publikacje opisane w AWA: OT.4331.21.2018 Stone 2017 Tuckwell 2016 Unizony 2013, publikacje opisane w niniejszym raporcie: Stone 2019 abstrakt, Źródło finansowania: Hoffmann F. – La Roche</p>	<p>Badanie III fazy: - randomizowane, - wieloośrodkowe (76 ośrodków w Europie i USA), - podwójnie zaślepienie (pacjenci, lekarze, oceniający wyniki), Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tocilizumab s.c. w dawce 162 mg/tydz. podawany początkowo z prednizonem w dawce zredukowanej w okresie 26 tyg. (TCZ+GKS_26, N=100); • tocilizumab s.c. w dawce 162 mg/2 tyg. z prednizonem w dawce zredukowanej w okresie 26 tyg. (N=50); • placebo s.c./tydz. z prednizonem w dawce zredukowanej w okresie 26 tyg. (N=50); • placebo s.c./tydz. z prednizonem w dawce zredukowanej w okresie 52 tyg. (PLC+GKS_52, N=51). <p>Czas obserwacji: 52 tygodnie</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci (w wieku ≥ 50 lat) z aktywną¹ postacią olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (GCA) w okresie ostatnich 6 tygodni przed włączeniem do badania; • Podwyższony poziom OB (wskaźnik opadania erytrocytów) w wywiadzie odpowiadający GCA; • Diagnoza GCA oparta o badanie TAB (biopsja tętnicy skroniowej) wskazujące na GCA lub o dowody na zapalenie tętnic dużych w obrazie angiograficznym, TK lub MR z angiografią lub PET; • Pacjenci nowozdiagnozowani lub pacjenci z nawrotem/zaostreniem choroby; <p>Liczba pacjentów N= 251 Grupa A: n=100 Grupa B: n=50 Grupa C: n=50 Grupa D: n=51</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Trwała remisja wyrażona jako odsetek pacjentów z utrzymującą się remisją w 52 tygodniu (po odstawieniu prednizonu)². • Skumulowana dawka prednizonu; • Terapia ratunkowa PRE; • Zaostrenie choroby; • Nawrót choroby; • Czas do wystąpienia pierwszego po remisji zaostrenia/nawrotu; • Jakość życia (SF-36; PGA VAS); • Przeciwciała przeciw TCZ; • Parametry laboratoryjne (OB, CRP); • Bezpieczeństwo

TCZ – tocilizumab; PRE – prednizon; OB. – Odczyn Biernackiego (wskaźnik opadania erytrocytów); CRP – Białko C-reaktywne; GCA – olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic; TAB – (ang. *Temporal artery biopsy*) biopsja tętnicy skroniowej; TK – tomografia komputerowa; MR – rezonans magnetyczny; PET – pozytonowa tomografia emisyjna; PGA – Globalna ocena aktywności choroby w ocenie pacjenta; PRE – prednizon

Ograniczenia badań i analizy

- Do badania GiACTA włączani byli pacjenci nowozdiagnozowani lub pacjenci z nawrotem/zaostreniem choroby. Pacjent, którego dotyczy wniosek zdaje się być w stabilnej fazie choroby, a przyczyną zmiany terapii w jego przypadku jest obecność powikłań sterydoterapii.
- Badania dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej nie odpowiadały w pełni kryteriom włączenia w zakresie interwencji.
- 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.

¹ Aktywna postać choroby zdefiniowana jako jednoznaczny dowód objawów czaszkowych GCA (nowo zaistniały zlokalizowany ból głowy, tkliwość skóry głowy, tkliwość tętnicy skroniowej lub spadek pulsu, utrata wzroku związana z niedokrwieniem, lub inaczej niewytłumaczony ból jamy ustnej lub żuchwy podczas żucia) lub PMR (ból obręczy ramion i/lub bioder związany z poranną sztywnością) oraz zwiększone poziomy stężenie reaktantów fazy ostrej w osoczu (OB ≥ 30 mm/h lub CRP ≥ 1 mg/dl)

² Remisję definiowano jako brak zaostrenia/nawrotu i normalizację CRP (<1 mg/dl), a trwałą remisję jako brak objawów zaostrenia/nawrotu po uzyskaniu remisji w okresie 12 tygodni od wizyty wyjściowej do 52 tygodnia (przy stosowaniu się pacjentów do zdefiniowanego w protokole schematu terapeutycznego redukcji dawki i prednizonu); w publikacji Unizony 2013 zdefiniowano remisję jako brak objawów związanych z aktywnym GCA oraz normalizacja OB (<30 mm/hr) i CRP (<1 mg/dL).

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Dowody przedstawione w analizie weryfikacyjnej OT.4331.21.2018

Do przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach wniosku refundacyjnego dla produktu RoActemra włączono jedno randomizowane badanie kliniczne GiACTA (publikacje: *Stone 2017*, *Tuckwell 2016* oraz *Unizony 2013*).

Ocenianą interwencją stanowiła, identycznie jak w niniejszym opracowaniu, grupa pacjentów stosujących tocilizumab podskórnie w dawce 162 mg/tydz. podawany początkowo z prednizonem w dawce zredukowanej w okresie 26 tyg. (TCZ+GKS). Oceniany w analizie komparator stanowiło placebo podawane z glikokortykosteroidami w dawce zredukowanej w okresie 52 tygodni (PLC+GKS_52).

W badaniu GiACTA w przypadku większości ocenianych punktów końcowych dla porównania TCZ+GKS vs PLC+GKS wykazano przewagę tocilizumabu.

Zaobserwowano IS 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. Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic w wynikach obu grup dla komponenty psychicznej oraz w globalnej ocenie choroby przez pacjenta na skali VAS.

Jak wskazano w opisie problemu zdrowotnego, 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, a obecnie ten odsetek wynosi między 5 a 20% (Mollan 2018). Należy zwrócić uwagę, iż mimo że w badaniu GiACTA, częstość zaburzeń wzroku była większa w grupie komparatora (PLC+GKS_52: n=5, PLC+GKS_26: n=5 vs TCZ co tydzień: n=0, TCZ co 2 tyg. n=3), to jedynie w grupie przyjmującej tocilizumab zaobserwowano przypadek tętniczej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (A-AION) z utratą wzroku, odwracalnej po zastosowaniu GKS (Mariano 2018). Z tym, że dotyczyło to grupy przyjmującej TCZ co 2 tyg. W grupie zgodnej z wnioskowaną interwencją, tj. przyjmującej TCZ co tydzień, nie zaobserwowano zaburzeń wzroku.

W zakresie oceny bezpieczeństwa w analizowanych grupach TCZ+GKS i PLC+GKS_52 zaobserwowano zbliżoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych. W większości z porównywanych AEs 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 GiACTA nie potwierdziły korzyści w tym zakresie dla rocznego okresu obserwacji. Dane dotyczące dłuższego okresu obserwacji zaczerpnięto z badań opisujących serie przypadków i dotyczyły jedynie dożyłnej drogi podania, wobec czego nie pozwalają na wiarygodną ocenę długoterminowego bezpieczeństwa TCZ.

Dodatkowo w ramach porównania ocenianej interwencji z metotreksatem odnaleziono przegląd systematyczny z metaanalizą badań *Berti 2018*. Do analizy włączono 10 badań RCT, w tym badania dla tocilizumabu *Stone 2017* (GiACTA) i *Villiger 2016* oraz badania dla metotreksatu *Hoffman 2002*, *Jover 2001* i *Spiera 2001*. Wyniki metaanalizy wskazują, że TCZ i MTX znacząco zwiększają prawdopodobieństwo stanu wolnego od nawrotu choroby (relapse free) przy odpowiednio: RR [95%CI] = 3,54 (2,28-5,51) i RR [95%CI] = 1,54 (1,02-2,30).

Aktualizacja danych z badania GiACTA

W ramach aktualizacji wyników przedstawiono zarówno porównanie TCZ+GKS (stosowany raz w tygodniu) z placebo w połączeniu z glikokortykosteroidami stosowanymi przez 26 tyg., jak i 52 tyg.

Strand 2019 – 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 skalę SF-36 PCS i MCS, PtGA oraz FACIT-Fatigue. Do analizy włączono zarówno chorych z odpowiedzią na leczenie, jak i chorych bez odpowiedzi na leczenie.

Tabela 5. Krótka charakterystyka skal użytych w badaniu

Nazwa skali	Charakterystyka
SF-6D/ SF-36	<p>Kwestionariusz SF-6D sumujący wynik 3 domen dotyczących emocji, objawów i funkcjonalności.</p> <p>Kwestionariusz SF-36 służy do ogólnej oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia pacjenta, składa się z 36 pytań określających 8 domen życia chorego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • funkcjonowanie fizyczne, • ograniczenia z powodu zdrowia fizycznego, • odczuwanie bólu, • ogólne poczucie zdrowia, • witalność, • funkcjonowanie socjalne, • ograniczenia związane z zaburzeniami emocjonalnymi, • zdrowie psychiczne. <p>Wzrastająca wartość punktowa koreluje z wyższą oceną jakości życia</p> <p>źródło: Tylka J., Piotrowicz R., Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 – wersja polska, Kardiol Pol 2009; 67: 1166-1169</p>
PtGA VAS	Zakres skali VAS był od 0 do 100 mm, z wyższymi punktami wskazującymi na większą aktywność choroby
FACIT-Fatigue	Kwestionariusz Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-Fatigue) jest 13-elementowy. Badani odpowiadają na poszczególne pytania posługując się 5-punktową skalą Likerta. Wyniki mają zakres od 0 do 52, przy czym im niższy wynik tym cięższe osłabienie i większy wpływ zmęczenia na czynności życia codziennego.

- SF-36

W odniesieniu do wyników uzyskanych w kwestionariuszu SF-36 dla komponenty fizycznej wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy stosującej tocilizumab w porównaniu z grupami stosującymi placebo+GKS_26 oraz GKS_52.

W przypadku wyników uzyskanych w kwestionariuszu SF-36 dla komponenty psychicznej, różnicę istotną statystycznie na korzyść grupy tocilizumabu wykazano tylko w porównaniu do grupy PLC+GKS_52.

Tabela 6 Średni wynik w skali SF-36 PCS oraz MCS – wartości wyjściowe oraz zmiana po 52 tyg. względem baseline

Badanie	Interwencja	N	Baseline	Zmiana LSM* [punkty]	P
SF-36 – PCS – podsumowanie komponenty fizycznej					
GiACTA	TCZ+GKS_26	97	43,10	4,18	<0,001*
	PLC+GKS_26	48	42,65	-0,98	
	PLC+GKS_52	49	41,12	-0,40	
SF-36 – MCS – podsumowanie komponenty psychicznej					
GiACTA	TCZ+GKS_26	97	42,77	8,10	p=0,0727 vs PLC+GKS_26 p<0,001 vs PLC+GKS_52
	PLC+GKS_26	48	42,73	5,25	
	PLC+GKS_52	49	40,45	1,89	

*wartość p dla porównań TCZ+GKS_26 vs PLC+GKS_26 oraz TCZ+GKS_26 vs PLC+GKS-52

LSM – ang. least square means

Oceniając wyjściową jakość życia pacjentów, największy wpływ choroby wykazano w domenach dotyczących: ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, witalności, funkcjonowania społecznego, ograniczenia w pełnieniu ról wynikającym z problemów emocjonalnych, poczucia zdrowia psychicznego.

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.

Dla porównania TCZ+GKS_26 vs PLC+GKS_52 uzyskano istotne statystycznie różnice na korzyść tocilizumabu w domenach odnoszących się do ograniczenia w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, dolegliwości bólowych, ogólnego poczucia zdrowia, witalności, funkcjonowania społecznego, poczucia zdrowia psychicznego.

Powyższe dane nie zostały przedstawione w tabeli.

- *SF-6D użyteczność*

W grupie stosującej TCZ zaobserwowano zmianę jakości życia przekraczającą próg MID (ang. *minimally important difference*) wynoszący 0,041 (uzyskano wynik 0,080). Istotnej klinicznie zmiany nie wykazano w grupach stosujących placebo i prednizon (0,034 dla PLC+GKS_26 oraz 0,029 dla PLC +GKS_52).

Tabela 7 Średni wynik użyteczności na podstawie skali SF-6 D – wartości wyjściowe oraz zmiana po 52 tyg. względem baseline

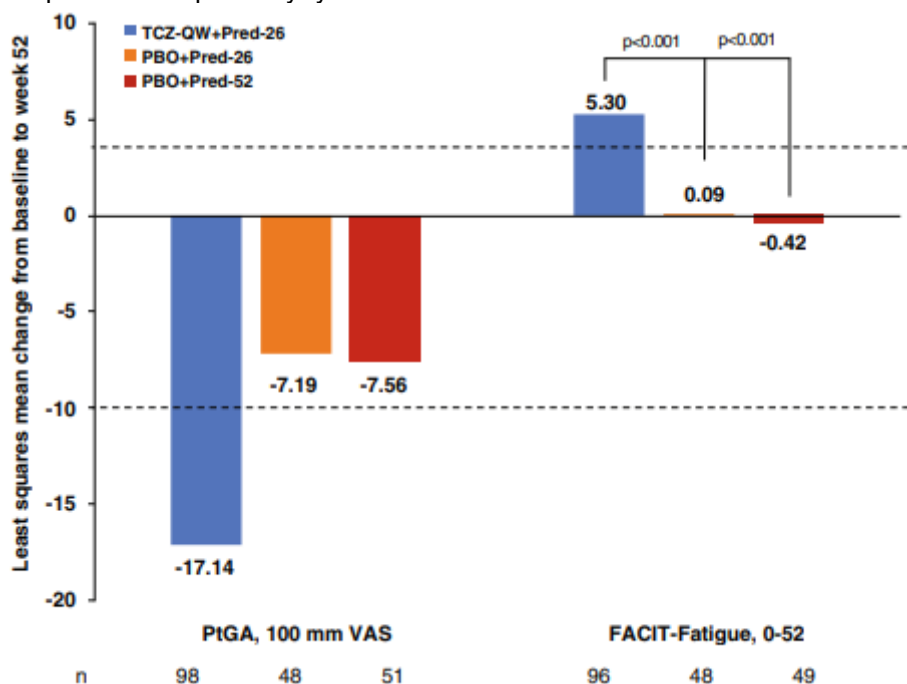
Badanie	Interwencja	Baseline	52. tydz.	Zmiana LSM
GiACTA	TCZ+GKS_26	0,694	0,775	0,080
	PLC+GKS_26	0,686	0,721	0,034
	PLC+GKS_52	0,663	0,692	0,029

- *PtGA i FACIT-Fatigue*

Zaraportowane zmiany w skali PtGA w porównaniu z wartościami wyjściowymi po 52. tygodniu nie były statystycznie istotnie różne w ramieniu otrzymującym TCZ+GKS_26 w porównaniu do PLC+GKS. Zmiany LSM przekraczały próg MCID tylko w grupie TCZ+GKS_26.

Zaobserwowany w grupie TCZ+GKS_52 wzrost wyników w skali FACIT-Fatigue w porównaniu do wartości wyjściowych po 52. tyg. był istotnie statystycznie wyższy niż w obu grupach PLC_GKS i przekraczał MCID.

Szczegółowe wyniki przedstawia poniższy rysunek.



Rysunek 1 Zmiana względem wartości wyjściowych do 52. tygodnia w PtGA VAS oraz FACIT-Fatigue, Strand 2019

Stone 2019 – publikacja pełnotekstowa

W ramach publikacji Stone 2019 przedstawiono wyniki dotyczące częstości występowania nawrotów GCA, remisji oraz informacje dotyczące dawkowania prednizonu, poziomu białka C-reaktywnego oraz OB w przypadku wystąpienia nawrotów. W niniejszym raporcie ograniczono się do przedstawienia informacji dotyczących występowania nawrotów i remisji. Pominięto analizę parametrów biochemicznych oraz objawów towarzyszących nawrotom.

- *Nawrót po remisji*

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 glikokortykosteroidami niż w grupach stosujących placebo w skojarzeniu z glikokortykosteroidami. W przypadku porównania z glikokortykosteroidami stosowanymi przez 26 tyg. prawdopodobieństwo

wystąpienia nawrotu u pacjentów stosujących tocilizumab było niższe o 64% (wynik IS), natomiast w przypadku porównania z glikokortykosteroidami podawanymi przez cały okres badania o 53% niższe (wynik IS). U wszystkich pacjentów przywrócono stan remisji z zastosowaniem zwiększonych dawek glikokortykosteroidów.

Tabela 8. Wyniki analizy skuteczności na podstawie badania GiACTA

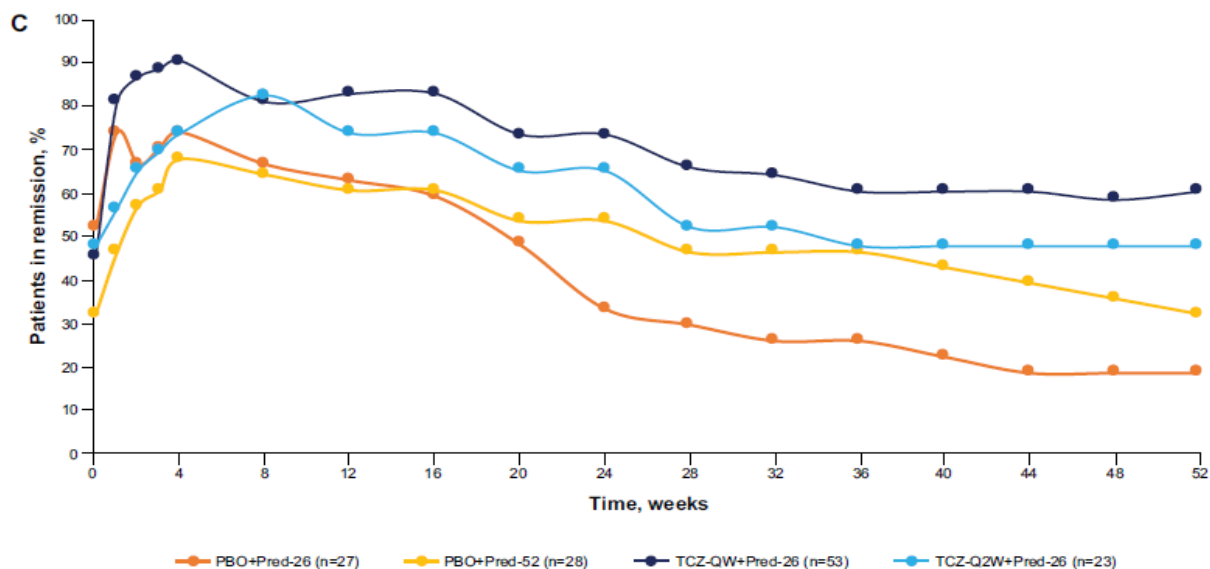
Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), p	RR (95% CI), p	NNT (95% CI)
Nawrót po remisji					
TCZ+GKS_26	100	23 (23,0)	0,14 (0,07; 0,3), <0,001	0,34 (0,23; 0,51), <0,001	3 (2; 4)
PLC+GKS_26	50	34 (68,0)			
TCZ+GKS_26	100	23 (23,0)	0,31 (0,15; 0,64); 0,001	0,47 (0,3; 0,74), 0,001	4 (3; 10)
PLC+GKS_52	51	25 (49,0)			

- *Remisja*

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 odślepiani 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.

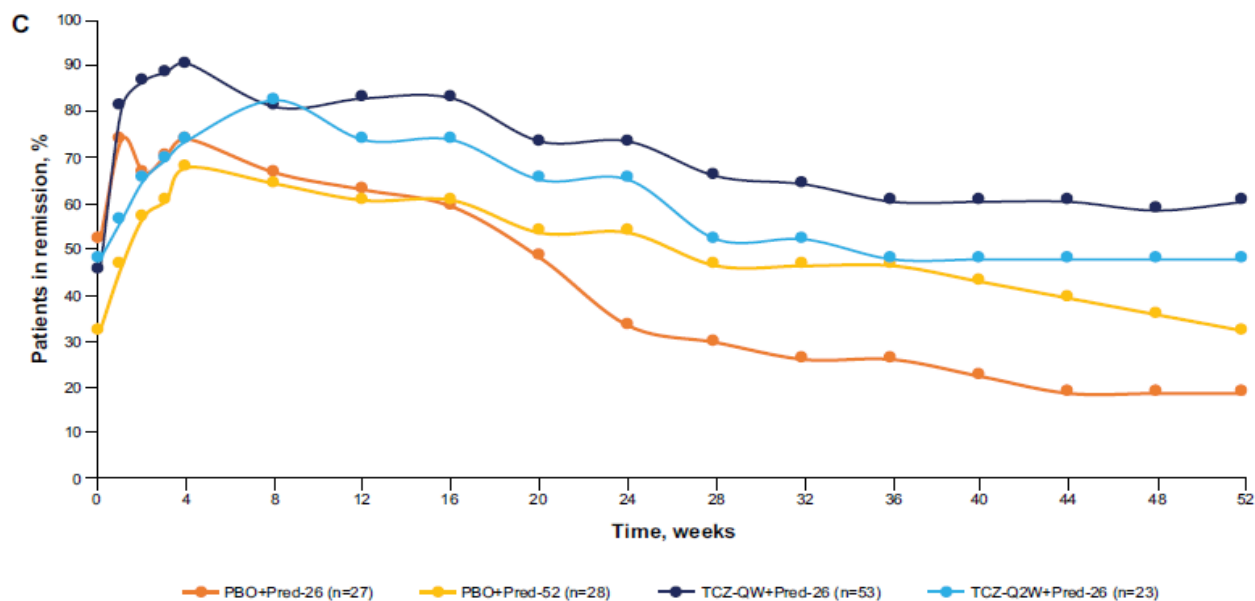
Ponad połowa pacjentów (142/250; 56,8%) była w remisji na początku badania ze względu na fakt, iż w okresie 6 tyg. przed rozpoczęciem badania pacjenci otrzymywali glikokortykosteroidy. Większa liczba pacjentów otrzymujących terapię TCZ uzyskała remisję w porównaniu z pacjentami stosującymi prednizon. 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).

Szczegóły dotyczące pozostawania w remisji pacjentów z populacji ITT przedstawia rysunek poniżej.



Rysunek 1 Kontrola choroby w okresie pierwszych 52 tyg. badania u pacjentów z populacji ITT badania GiACTA

Szczegóły dotyczące pozostawania w remisji pacjentów, włączanych do badania w momencie zaostżenia/nawrotu choroby przedstawia rysunek poniżej.



Rysunek 2 Kontrola choroby w okresie pierwszych 52 tyg. badania u pacjentów nawrotowych z GCA

Stone 2019 – abstrakt konferencyjny

W abstrakcie konferencyjnym Stone 2019 zaprezentowano wyniki drugiej fazy badania GiACTA, w której zanalizowano bezpieczeństwo i możliwość utrzymania się efektów terapii tocilizumabem w okresie dwóch lat po zakończeniu podwójnie zaślepionej próby.

Na koniec podwójnie zaślepionej próby pacjenci, u których wystąpiła remisja kliniczna zakończyli stosowanie tocilizumabu i rozpoczęli udział w drugiej części badania. Remisja kliniczna była zdefiniowana jako brak nawrotów w ocenie badacza bez konieczności normalizacji poziomu CRP <1 mg/dL. Terapia olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic z zastosowaniem TCZ i/lub GKS była rozpoczynana/wstrzymywana przez badacza w zależności od statusu choroby. Punkty końcowe obejmowały utrzymanie remisji klinicznej (brak nawrotu w drugiej części badania), nawrót, czas do pierwszego nawrotu, otrzymane terapie, skumulowaną dawkę glikokortykosteroidów, bezpieczeństwo. Grupy pacjentów w drugiej części badania odpowiadały oryginalnemu podziałowi z badania GiACTA.

- *Skuteczność*

Spośród 250 pacjentów leczonych w podwójnie zaślepionej fazie badania, 215 rozpoczęło udział w drugiej części badania i 197 (92%) uczestniczyło w badaniu przez 3 lata. Spośród 81 pacjentów z grupy stosującej TCZ raz w tygodniu +GKS_26 i 36 z grupy stosującej TCZ co dwa tygodnie (Q2W) + GKS_26 będących w remisji w 1 fazie badania, odpowiednio 38 (47%) i 13 (36%) pozostawało w remisji podczas 2 części badania. Z tej grupy pacjentów (51 osób), 33 (65%) nie wymagało leczenia (zarówno tocilizumabem, jak i glikokortykosteroidami). Odsetek tych pacjentów był wyższy niż odsetek pacjentów z grupy PLC+GKS, którzy nie wymagali terapii w tym okresie – 17/38 (45%). Mediana czasu do pierwszego nawrotu była dłuższa u pacjentów, którzy w pierwszej fazie badania otrzymywali TCZ (TCZ QW – 575 dni; TCZ Q2W, 428 dni) niż u pacjentów, którzy w pierwszej fazie badania stosowali PLC+GKS (PLC+GKS_26, 162 dni; PLC+GKS_52, 295 dni). Pacjenci otrzymujący pierwotnie TCZ raz w tygodniu pozostawali wolni od nawrotu najdłużej. Wyniki prezentuje wykres poniżej.

Szczegółowe wyniki przedstawia poniższa tabela.

Tabela 9. Skuteczność tocilizumabu raportowana w badaniu Calderon-Goercke 2019

Punkt końcowy	Okres obserwacji						
	Baseline	1 mies.	3. mies.	6. mies.	12. mies.	24. mies.	48. mies.
Poprawa kliniczna	-	93,9% (124/132)	94,2% (119/122)	90,9% (97/99)	92,9% (66/71)	100% (39/39)	100% (10/10)
Utrzymująca się remisja ^a	-	-	-	55,5% (55/99)	70,4% (50/71)	69,2% (27/39)	90% (9/10)
Nawrót choroby	-	3,0% (4/132)	5,8% (7/122)	5,1% (5/99)	14,1% (10/71)	17,9% (7/39)	10% (1/10)
Dawka prednizonu, mediana [IQR]	15 (10-30) (134/134)	13,75 (7,5-20)* (115/132)	8,1 (5-12,5)* (120/122)	5 (2,5-7,5)* (97/99)	2,5 (0,0-50)* (71/71)	0,0 (0,0-5)* (39/39)	2,5 (1,3-7,5)* (10/10)

a – za utrzymującą się remisję uznawano brak objawów klinicznych oraz normalizację poziomu stężeń reaktantów fazy ostrej utrzymującą się ≥ 6 miesięcy;

*wyniki IS względem baseline, $p < 0,01$

- **Bezpieczeństwo**

W okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 12 mies. (zakres: 3-24), u 32 (23,9%) pacjentów obserwowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały infekcje i zaburzenia hematologiczne. Ciężkie infekcje obserwowano w 16 przypadkach (11,9%; 10,6/100 pacjentolat).

W trakcie trwania obserwacji 5 pacjentów zmarło. Konieczność trwałego przerwania terapii tocilizumabem wystąpiła u 17 pacjentów.

Adler 2019

Dodatkowo do analizy włączono badanie Adler 2019 stanowiące, dalszą prospektywną obserwację 17 z 20 pacjentów z ramienia tocilizumabu włączonych uprzednio do randomizowanego badania Villiger 2016. U tych pacjentów ze względu na utrzymującą się remisję raportowaną w 52 tyg. trwania badania, leczenie TCZ podawanego dożylnie (zarówno dawkowanie raz na tydzień, jak i raz na dwa tygodnie) zostało przerwane.

W ciągu okresu obserwacji trwającego średnio 29,3 miesiące, w klinicznej i serologicznej remisji pozostało 9/17 (53%) pacjentów. Nawrót choroby raportowano u 8 pacjentów (u sześciu w okresie 5 pierwszych miesięcy, u pozostałych dwóch odpowiednio w 13 lub 14 miesiącu). Średni czas do wystąpienia nawrotu choroby wyniósł ok. 6,3 miesiąca od czasu ostatniej infuzji tocilizumabu (zakres: 2-14). U obserwowanych pacjentów nie raportowano wystąpienia ślepoty, formowania tętniaka, pęknięcia aorty, zwężenia zastawki aorty lub innych komplikacji naczyniowych.

3.1.4. Dodatkowe informacje

Skuteczność praktyczna według ekspertów klinicznych

Według opinii prof. Tłustochowicza *leczenie tocilizumabem jest wyraźnie skuteczniejsze od placebo (Villiger 2016). Brak jest badań porównawczych do metotreksatu. Dane dotyczące metotreksatu obejmują dawki 7,5-15 mg (które obecnie uważane są za nieskuteczne i nie są rekomendowane) a jego skuteczność była nieco niższa od skuteczności tocilizumabu (zmniejszenie ryzyka pierwszego nawrotu o 35% i drugiego o 51%) (Hellmich 2019). W swojej codziennej praktyce stosuję obecnie zalecane dawki 25-30 mg/tydz. podskórnie i z własnych niepotwierdzonych obserwacji wynika, że leczenie to jest bardziej skuteczne niż prezentowane dla tocilizumabu (nie mam doświadczeń z tocilizumabem, porównuję do danych z Lancet). Tym niemniej pewna liczba chorych nie odpowiada na to leczenie, ma do niego przeciwwskazania lub pojawiają się działania niepożądane. Zastosowanie u nich tocilizumabu jest jak najbardziej uzasadnione. Brak jest danych, aby zdecydować czy tocilizumab powinien być stosowany w połączeniu z metotreksatem (czego jestem zwolennikiem), czy też w monoterapii.*

Według prof. Brzosko *leczenie tocilizumabem powinno trwać od 6 do 12 miesięcy. Są próby leczenia krótszego, przez 3 miesiące. Należy jednak pamiętać, że nawrót objawów po zakończeniu leczenia, zwłaszcza u chorych z zapaleniem aorty, występuje u 50% chorych lub u chorych ze znaczenie podwyższonym stężeniem CRP. Może być więc konieczne przedłużenie leczenia w przypadku nawrotu. Nie ma obecnie doświadczeń i rekomendacji*

dotyczących leczenia powyżej 12 miesięcy. Ale nie powinno być zakazane ponowne leczenie na tych samych zasadach.

Informacje na podstawie ChPL

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu RoActemra należą: reakcje w miejscu podania, zakażenia górnych dróg oddechowych, hipercholesterolemia.

Do najcięższych działań niepożądanych należą: ciężkie zakażenia, powikłania zapalenia uchyłków jelita oraz reakcje nadwrażliwości.

Specjalne środki ostrożności

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.

Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

URPL

- 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).
- Informacja dotycząca związku między stosowaniem produktu leczniczego RoActemra i wystąpieniem reakcji anafilaktycznej. Uaktualniono tekst ChPL, w części dotyczącej specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania leku, z powodu zgłoszenia reakcji anafilaktycznej zakończonej zgonem u dorosłego pacjenta z RZS (URPL 2010).

EMA

Na stronie Europejskiej Agencji Leków dostępne są informacje o sygnałach odnośnie bezpieczeństwa stosowania tocilizumabu. Od 2012 r. komitet PRAC 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 Charakterystyce Produktu Leczniczego.

FDA

- Podano informację o trwającej ocenie tocilizumabu i potencjalnym związku substancji z hepatotoksycznością i zapaleniem trzustki (FAERS 2017).

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W związku z tym, że 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 redukowanej w okresie 26 tyg. Tocilizumab był skuteczniejszy od placebo w skojarzeniu z prednizonem w dawce redukowanej 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].

Prof. Tłustołowicz, ankietowany przez Agencję wskazał, iż *korzyści ze stosowania zdecydowanie przewyższają potencjalne, powszechnie znane, działania niepożądane.*

Prof. Brzosko wskazał, że *jest to leczenie korzystne. Dla chorych opornych na dotychczasowe leczenie jest to jedyna alternatywa.*

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 17.02.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie: Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (PTR): <http://www.reumatologia.ptr.net.pl/>
- ogólnoeuropejskie: The European League Against Rheumatism (EULAR): <https://www.eular.org/index.cfm>
- światowe: International League of Associations for Rheumatology: <http://www.ilar.org/>
- wyszukiwanie niesystematyczne przy użyciu wyszukiwarki internetowej.

Poszukiwano najbardziej aktualnych wytycznych polskich, europejskich i międzynarodowych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje zagraniczne	
EULAR 2018 (ogólnoeuropejskie)	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia zapalenia dużych naczyń (aktualizacja)</u> (w wytycznych część zaleceń odnosiła się ogólnie do zapalenia naczyń dużych, część była wyodrębniona dla olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zalecane jest wczesne wdrożenie leczenia dużymi dawkami glikokortykosteroidów (40-60 mg/ dzień prednizonu lub ekwiwalentu) w celu indukcji remisji aktywnego olbrzymiokomórkowego zapalenia tętnic (poziom dowodów: 4, siła rekomendacji: C). <p>W przypadku uzyskania kontroli choroby zalecane jest zmniejszenie dawki glikokortykosteroidów do dawki docelowej – 15-20 mg/ dzień przez okres 2-3 miesięcy, natomiast po roku terapii zmniejszenie dawki do ≤ 5 mg/dzień (poziom dowodów: 5, siła rekomendacji: D).</p> <ul style="list-style-type: none"> • U wybranych pacjentów z olbrzymiokomórkowym zapaleniem tętnic (z chorobą oporną, nawrotową, z obecnością lub zwiększonym ryzykiem zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem glikokortykosteroidów) powinien zostać zastosowany tocilizumab (poziom dowodów: 1b, siła rekomendacji: A). Metotreksat może być zastosowany jako alternatywa (poziom dowodów: 1a, siła rekomendacji: A). <p><u>Poziom wiarygodności dowodów naukowych:</u></p> <p>1A – dowody uzyskane z metaanalizy badań z randomizacją; 1B – dowody uzyskane w co najmniej jednym badaniu z randomizacją, 2A – dowody uzyskane z jednego badania z grupą kontrolną bez randomizacji; 2B – dowody uzyskane z co najmniej jednego badania innego typu, quasi-eksperymentalnego; 3 – dowody uzyskane z badania nieeksperymentalnego, takiego jak badania porównawcze, badania korelacji czy opisy przypadków; 4 – dowody uzyskane z raportów komisji ekspertów, opinii lub doświadczeń klinicznych szanowanych autorytetów naukowych.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A – zgodna z badaniami z poziomu 1; B – badania poziomu 2 oraz ekstrapolacja zaleceń z kategorii dowodów 1; C – badania poziomu 3 lub ekstrapolacja zaleceń z kategorii dowodów 1 lub 2; D – badania poziomu 4 lub ekstrapolacja zaleceń z kategorii dowodów 2 lub 3.</p>

Skróty: EULAR – The European League Against Rheumatism

Opis odnalezionych wytycznych

W ramach prac nad analizą weryfikacyjną OT.4331.21.2018 odnaleziono cztery dokumenty wytycznych praktyki klinicznej opublikowane przed datą zarejestrowania leku RoActemra przez EMA (lipiec 2017 r.): polskie Reumatologia 2016, ogólnoeuropejskie EULAR 2008, francuskie GEFA 2016 i brytyjskie BSR/BHPR 2010. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi złotym standardem w leczeniu GCA są glikokortykosteroidy. Tocilizumab został wymieniony jedynie w wytycznych, tj. 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 ówczesne wytyczne zalecały stosowanie metotreksatu (Reumatologia 2016, GEFA 2016), wskazując jednak na jego umiarkowaną skuteczność (GEFA 2016).

Odnalezione w ramach niniejszego raportu 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 również wskazują metotreksat.

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

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.

Prof. Brzosko wskazał, że obecnie w analizowanym wskazaniu stosowane są *glukokortykosteroidy, metotreksat, leflunomid, cyklosporyna, cyklofosfamid oraz w przypadku zagrożenia ślepotą lub niedokrwieniem ważnych narządów Solu Medrol dożylnie. Zdecydowana większość chorych odpowiada na leczenie encortonem i metotreksatem. Brakuje leku dla chorych opornych na stosowane leczenie oraz u chorych z jednooczną ślepotą (zagrożenie ślepotą drugiego oka jest olbrzymie – 50% chorych) opornych na leczenie i innych chorych opornych na leczenie z zajęciem ważnych dla życia narządów.*

Należy zauważyć, iż produkty wymienione przez eksperta, poza glikokortykosteroidami oraz metotreksatem, nie są zalecane do stosowania w analizowanym wskazaniu przez wytyczne kliniczne.

Prof. Tlustochowicz zaznaczył, iż zgodnie z zaleceniami NICE (...) tocilizumab należy zastosować u chorych z chorobą oporną na leczenie GKS lub w przypadku nawrotu. (...) Zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami EULAR (...) 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.

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. Takie postępowanie należy też rozważyć u chorych z przeciwwskazaniami do przewlekłego stosowania GKS (ale nie może ono zastąpić leczenia GKS, które są lekiem z wyboru, celem leczenia jest szybkie zmniejszenie ich dawki), także gdy pojawiają się działania niepożądane. Leczeniem tym jest tocilizumab, ale 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 technologią 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.

6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty leku RoActemra na podstawie wniosku dołączonego do zlecenia MZ oraz według Obwieszczenia MZ z 20 grudnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2020 r., gdyż lek ten jest obecnie refundowany 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)”.

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust. 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

Tabela 11. Ceny i koszty produktu leczniczego RoActemra

Źródła danych	Cena netto leku za opakowanie jednostkowe [PLN] ^A	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN] ^B	Koszt 3 mies. terapii [PLN]
Według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████	██████████	██████████
Według obwieszczenia MZ (20 grudnia 2020 r.)	2 866,50	3 095,82	9 287,46 (brutto)

^A rozumiana jako cena netto uwzględniająca marżę hurtową (5%)

^B z uwzględnieniem VAT (8%)

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 mies. terapii 1 pacjenta wynosi: ██████████. Koszt ten jest ██████████ od wyliczonego na podstawie obwieszczenia MZ.

Należy zwrócić uwagę, że w ramach wniosku refundacyjnego dotyczącego stosowania leku RoActemra w analizowanym wskazaniu w ramach programu lekowego proponowana cena leku wynosiła 3 640 PLN netto,

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

7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Eksperci kliniczni, ankietowani przez Agencję wskazali rozbieżne dane dotyczące liczebności populacji, która mogłaby stosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.

Prof. Brzosko wskazał, że ze względu na słabą rozpoznawalność tej choroby w Polsce chorych nie będzie wielu: z doświadczeń Kliniki Reumatologii, Chorób Wewnętrznych, Geriatrii i Immunologii PUM w Szczecinie wynika, że liczba nowych rozpoznań zwiększała się regularnie na przestrzeni ostatnich 10 lat, w związku z wprowadzeniem nowoczesnych algorytmów diagnostycznych. W 2018 r. w Polsce nowych przypadków było 381, a w 2019 nowych chorych było 531 (dane uzyskane z NFZ). Biorąc to pod uwagę około 5-10% chorych może wymagać leczenia tocilizumabem. Ekspert wskazał, iż u pojedynczych chorych występują powikłania po sterydoterapii, a poza glikokortykosteroidami dostępne są: metotreksat, leflunomid, cyklosporyna, cyklofosfamid, Solu Medrol, które należy wprowadzić do leczenia w przypadku oporności na leczenie lub powikłań po stosowaniu glukokortykosteroidów. Natomiast przeciwwskazania do zastosowania sterydoterapii występują u pojedynczych chorych. Ekspert poinformował, iż w klinice Reumatologii w Szczecinie z tym rozpoznaniem jest 250 chorych i problem taki nie wystąpił.

Prof. Tłustochowicz zaznaczył, iż brak jest dokładnych danych ilu jest chorych w Polsce. Wg danych NFZ za rok 2015 zapalenie naczyń rozpoznano u 3 615 chorych, z czego większość stanowili chorzy na olbrzymiomórkowe zapalenie tętnic. Należy szacować, że obecnie tych chorych jest około 2 500, a liczba ich zdecydowanie wzrośnie po rekrutacji firmy. Wobec braku kryteriów terapii ratunkowej wszyscy będą leczeni tocilizumabem. Ekspert wskazał ponadto, iż większość chorych z GCA ma przeciwwskazania do zastosowania sterydoterapii, ze względu na fakt, iż jest to choroba osób starszych oraz że powikłania po sterydoterapii dotyczą 100% chorych.

Zgodnie z danymi NFZ liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem M 31.6 wg ICD-10 w latach 2016 – I półrocze 2019 r. wynosiła odpowiednio 298, 347, 444 i 317 pacjentów. Dane te są bliższe oszacowaniom przedstawionym przez Prof. Brzosko.

Biorąc pod uwagę powyższe liczebność populacji z rozpoznaniem M 31.6 w 2020 r., prognozowano na podstawie danych NFZ z lat 2016-2018. Ze względu na znaczne rozbieżności w opiniach ekspertów dotyczących liczby pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania lub powikłaniami sterydoterapii przedstawiono wariant maksymalny i minimalny oszacowań.

- W wariantcie maksymalnym przyjęto, iż wszyscy pacjenci z rozpoznaniem M 31.6 mają przeciwwskazania, bądź powikłania sterydoterapii (za popnię prof. Tłustochowicza) – 597 pacjentów.
- W wariantcie minimalnym przyjęto za Prof. Brzosko, iż do terapii tocilizumabem będzie się kwalifikowało 5% pacjentów z rozpoznaniem M 31.6 – 30 pacjentów.

Tabela 12. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej

Źródła danych	Koszt 3 mies. terapii brutto w populacji docelowej w [PLN]	
	Wariant maksymalny – 597 pacjentów	Wariant minimalny – 30 pacjentów
Wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████	██████████
Wg obwieszczenia MZ z dnia 20 grudnia 2019 r.	5 544 614	278 624

Należy zauważyć, że ceny przedstawione na obwieszczeniu MZ nie uwzględniają ewentualnych porozumień podziału ryzyka zawartych między MZ a podmiotem odpowiedzialnym.

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 PLN brutto, natomiast w wariantcie maksymalnym (597 pacjentów) niższy niż 5,54 mln PLN. ██████████

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, istniejącej umowy podziału ryzyka, czasu leczenia.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

- Adler 2019 Adler S., Reichenbach S., Gloor A., Yerly D. *Risk of relapse after discontinuation of tocilizumab therapy in giant cell arteritis*. Rheumatology, Volume 58, Issue 9, September 2019, Pages 1639–1643,
- Calderon-Goerckea 2019 Calderon-Goerckea M., Loricera J., Aldasoro V., Castanedac S., Tocilizumab in giant cell arteritis. Observational, open-label multicenter study of 134 patients in clinical practice. Seminars in Arthritis and Rheumatism 49 (2019) 126-135
- Stone 2019 Stone J.H., Tuckwell K., Dimonaco S., Klearman M., Glucocorticoid Dosages and Acute-Phase Reactant Levels at Giant Cell Arteritis Flare in a Randomized Trial of Tocilizumab, Arthritis & Rheumatology Vol. 71, No. 8, August 2019, pp 1329–1338
- Stone 2020 Stone J. Long-Term Outcome of Tocilizumab for Patients with Giant Cell Arteritis: Results from Part 2 of a Randomized Controlled Phase 3 Trial
- Strand 2019 Strand V., Dimonaco S., Tuckwell K., Klearman M., Health-related quality of life in patients with giant cell arteritis treated with tocilizumab in a phase 3 randomised controlled trial. Strand et al. Arthritis Research & Therapy (2019) 21:64

Rekomendacje kliniczne

- EULAR 2018 Hellmich B., Agueda A., Monti S., Buttgerit F., 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis, Ann Rheum Dis 2020;79:19–30.

Pozostałe publikacje

- ChPL Lek RoActemra Charakterystyka Produktu Leczniczego RoActemra
- Masłowski 2015 <https://www.mp.pl/okulistyka/okulistyka-dla-nieokulistow/artykuly/120617,olbrzymiokomorkowe-zapalenie-tetnic>

9. Załączniki

9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 18.02.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
3	Search "tocilizumab" [Supplementary Concept]	1684
8	Search tocilizumab[Title/Abstract]	2670
9	Search (RHPM-1[Title/Abstract] OR RG-1569[Title/Abstract] OR R1569[Title/Abstract] OR r 1569[Title/Abstract] OR MSB11456[Title/Abstract] OR MSB-11456[Title/Abstract] OR atlizumab[Title/Abstract] OR RO-4877533[Title/Abstract] OR Actemra[Title/Abstract] OR roactemra[Title/Abstract])	124
10	Search (("tocilizumab" [Supplementary Concept]) OR tocilizumab[Title/Abstract]) OR ((RHPM-1[Title/Abstract] OR RG-1569[Title/Abstract] OR R1569[Title/Abstract] OR r 1569[Title/Abstract] OR MSB11456[Title/Abstract] OR MSB-11456[Title/Abstract] OR atlizumab[Title/Abstract] OR RO-4877533[Title/Abstract] OR Actemra[Title/Abstract] OR roactemra[Title/Abstract]))	2956
13	Search "Giant Cell Arteritis"[Mesh]	6350
14	Search (Giant Cell Arteritides[Title/Abstract] OR Horton's Giant Cell Arteritis[Title/Abstract] OR Horton Disease[Title/Abstract] OR Horton Giant Cell Arteritis[Title/Abstract] OR Horton's Disease[Title/Abstract] OR Hortons Disease[Title/Abstract] OR Temporal Arteritis[Title/Abstract] OR Temporal Arteritides[Title/Abstract] OR Juvenile Temporal Arteritis[Title/Abstract] OR Arteritis, Juvenile Temporal[Title/Abstract] OR Juvenile Temporal Arteritides[Title/Abstract] OR Giant Cell Aortitis, Horton's[Title/Abstract] OR Giant Cell Aortitis[Title/Abstract] OR Aortitides, Giant Cell[Title/Abstract] OR Giant Cell Aortitides[Title/Abstract] OR Giant Cell Aortic Arteritis[Title/Abstract] OR Cranial Arteritis[Title/Abstract] OR Cranial Arteritides[Title/Abstract])	2953
16	Search Giant cell arteritis[Title/Abstract]	4666
17	Search (((("Giant Cell Arteritis"[Mesh]) OR ((Giant Cell Arteritides[Title/Abstract] OR Horton's Giant Cell Arteritis[Title/Abstract] OR Horton Disease[Title/Abstract] OR Horton Giant Cell Arteritis[Title/Abstract] OR Horton's Disease[Title/Abstract] OR Hortons Disease[Title/Abstract] OR Temporal Arteritis[Title/Abstract] OR Temporal Arteritides[Title/Abstract] OR Juvenile Temporal Arteritis[Title/Abstract] OR Arteritis, Juvenile Temporal[Title/Abstract] OR Juvenile Temporal Arteritides[Title/Abstract] OR Giant Cell Aortitis, Horton's[Title/Abstract] OR Giant Cell Aortitis[Title/Abstract] OR Aortitides, Giant Cell[Title/Abstract] OR Giant Cell Aortitides[Title/Abstract] OR Giant Cell Aortic Arteritis[Title/Abstract] OR Cranial Arteritis[Title/Abstract] OR Cranial Arteritides[Title/Abstract]))) OR Giant cell arteritis[Title/Abstract])	7854
18	Search (((("tocilizumab" [Supplementary Concept]) OR tocilizumab[Title/Abstract]) OR ((RHPM-1[Title/Abstract] OR RG-1569[Title/Abstract] OR R1569[Title/Abstract] OR r 1569[Title/Abstract] OR MSB11456[Title/Abstract] OR MSB-11456[Title/Abstract] OR atlizumab[Title/Abstract] OR RO-4877533[Title/Abstract] OR Actemra[Title/Abstract] OR roactemra[Title/Abstract]))) AND (((("Giant Cell Arteritis"[Mesh]) OR ((Giant Cell Arteritides[Title/Abstract] OR Horton's Giant Cell Arteritis[Title/Abstract] OR Horton Disease[Title/Abstract] OR Horton Giant Cell Arteritis[Title/Abstract] OR Horton's Disease[Title/Abstract] OR Hortons Disease[Title/Abstract] OR Temporal Arteritis[Title/Abstract] OR Temporal Arteritides[Title/Abstract] OR Juvenile Temporal Arteritis[Title/Abstract] OR Arteritis, Juvenile Temporal[Title/Abstract] OR Juvenile Temporal Arteritides[Title/Abstract] OR Giant Cell Aortitis, Horton's[Title/Abstract] OR Giant Cell Aortitis[Title/Abstract] OR Aortitides, Giant Cell[Title/Abstract] OR Giant Cell Aortitides[Title/Abstract] OR Giant Cell Aortic Arteritis[Title/Abstract] OR Cranial Arteritis[Title/Abstract] OR Cranial Arteritides[Title/Abstract]))) OR Giant cell arteritis[Title/Abstract])	165
21	Search (((("tocilizumab" [Supplementary Concept]) OR tocilizumab[Title/Abstract]) OR ((RHPM-1[Title/Abstract] OR RG-1569[Title/Abstract] OR R1569[Title/Abstract] OR r 1569[Title/Abstract] OR MSB11456[Title/Abstract] OR MSB-11456[Title/Abstract] OR atlizumab[Title/Abstract] OR RO-4877533[Title/Abstract] OR Actemra[Title/Abstract] OR roactemra[Title/Abstract]))) AND (((("Giant Cell Arteritis"[Mesh]) OR ((Giant Cell Arteritides[Title/Abstract] OR Horton's Giant Cell Arteritis[Title/Abstract] OR Horton Disease[Title/Abstract] OR Horton Giant Cell Arteritis[Title/Abstract] OR Horton's Disease[Title/Abstract] OR Hortons Disease[Title/Abstract] OR Temporal Arteritis[Title/Abstract] OR Temporal Arteritides[Title/Abstract] OR Juvenile Temporal Arteritis[Title/Abstract] OR Arteritis, Juvenile Temporal[Title/Abstract] OR Juvenile Temporal Arteritides[Title/Abstract] OR Giant Cell Aortitis, Horton's[Title/Abstract] OR Giant Cell Aortitis[Title/Abstract] OR Aortitides, Giant Cell[Title/Abstract] OR Giant Cell Aortitides[Title/Abstract] OR Giant Cell Aortic Arteritis[Title/Abstract] OR Cranial Arteritis[Title/Abstract] OR Cranial Arteritides[Title/Abstract]))) OR Giant cell arteritis[Title/Abstract]) Filters: Publication date from 2018/07/27	57

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 18.02.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp tocilizumab/	10809
2	tocilizumab.ab,kw,ti.	7083

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
3	(actemra or actemra 200 or atlizumab or lusinex or r 1569 or r1569 or roactemra).ab,kw,ti.	138
4	1 or 2 or 3	11282
5	exp giant cell arteritis/	7734
6	giant cell arteritis.ab,kw,ti.	6896
7	(arteriitis,giant cell or arteritis,cranial or arteritis,giant cell or giant cell arteriitis or Giant Cell Arteritides or Horton's Giant Cell Arteritis or Horton Disease or Horton Giant Cell Arteritis or Horton's Disease or Hortons Disease or Temporal Arteritis or Temporal Arteritides or Juvenile Temporal Arteritis or Arteritis, Juvenile Temporal or Juvenile Temporal Arteritides or Giant Cell Aortitis, Horton's or Giant Cell Aortitis or Aortitides, Giant Cell or Giant Cell Aortitides or Giant Cell Aortic Arteritis or Cranial Arteritis or Cranial Arteritides).ab,kw,ti.	3234
8	5 or 6 or 7	10564
9	4 and 8	549
10	limit 9 to yr="2018 -Current"	252

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 18.02.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [] explode all trees	0
#2	(tocilizumab):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1024
#3	(actemra or actemra 200 or atlizumab or lusinex or r 1569 or r1569 or roactemra):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	118
#4	#1 or #2 or #3	1042
#5	(giant cell arteritis):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	266
#6	(arteriitis,giant cell or arteritis,cranial or arteritis,giant cell or giant cell arteriitis or Giant Cell Arteritides or Horton's Giant Cell Arteritis or Horton Disease or Horton Giant Cell Arteritis or Horton's Disease or Hortons Disease or Temporal Arteritis or Temporal Arteritides or Juvenile Temporal Arteritis or Arteritis, Juvenile Temporal or Juvenile Temporal Arteritides or Giant Cell Aortitis, Horton's or Giant Cell Aortitis or Aortitides, Giant Cell or Giant Cell Aortitides or Giant Cell Aortic Arteritis or Cranial Arteritis or Cranial Arteritides):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	151
#7	MeSH descriptor: [Giant Cell Arteritis] explode all trees	84
#8	#5 or #6 or #7	298
#9	#4 and #8	72
#10	(arteriitis,giant cell or arteritis,cranial or arteritis,giant cell or giant cell arteriitis or Giant Cell Arteritides or Horton's Giant Cell Arteritis or Horton Disease or Horton Giant Cell Arteritis or Horton's Disease or Hortons Disease or Temporal Arteritis or Temporal Arteritides or Juvenile Temporal Arteritis or Arteritis, Juvenile Temporal or Juvenile Temporal Arteritides or Giant Cell Aortitis, Horton's or Giant Cell Aortitis or Aortitides, Giant Cell or Giant Cell Aortitides or Giant Cell Aortic Arteritis or Cranial Arteritis or Cranial Arteritides):ti,ab,kw with Cochrane Library publication date from Jul 2018 to present (Word variations have been searched)	51