



Rekomendacja nr 93/2011

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
z dnia 19 grudnia 2011 r.

w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, jako świadczenia gwarantowanego, w nowym kształcie

Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, jako świadczenia gwarantowanego, w nowym kształcie, z uwzględnieniem substancji czynnej tocilizumab, pod warunkiem obniżenia kosztu terapii z zastosowaniem tej substancji czynnej, do poziomu kosztu terapii innymi biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem¹ Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, w nowym kształcie, jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem obniżenia kosztu terapii tocilizumabem do poziomu kosztu terapii innymi biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby.

Leki biologiczne: **adalimumab, etanercept, rytuksymab oraz infliksymab** obecnie finansowane są w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym”.

Przedłożony przez Ministra Zdrowia zmodyfikowany projekt programu wprowadza możliwość finansowania terapii reumatoidalnego zapalenia stawów nową substancją czynną - **tocilizumabem**.

Stosowanie leków biologicznych w programie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (MIZS) stanowiło już przedmiot oceny Agencji Oceny Technologii Medycznych. Wszystkie substancje stosowane w omawianym programie, w tym tocilizumab, uzyskały pozytywne rekomendacje Agencji.

W uchwale nr 52/15/2008⁴ z dnia 16 października 2008 r. Rada zarekomendowała kontynuację finansowania etanerceptu, infliksymabu i adalimumabu w leczeniu I rzutu RZS.



W kolejnych dokumentach wydanych przez Agencję (tj. Stanowisku Rady Konsultacyjnej nr 20/10/26/2009⁵ z dnia 14 grudnia 2009 r., Rekomendacji Prezesa AOTM nr 25/2009⁶, z dnia 14 grudnia 2009 r., Stanowisku Rady Konsultacyjnej nr 36/12/2010⁷ z dnia 24 maja 2010 r. oraz Rekomendacji Prezesa AOTM nr 17/2010⁸ z dnia 24 maja 2010 r.) uznano za zasadne zmiany poziomu oraz sposobu finansowania, a także warunków realizacji ocenianych świadczeń, zgodnie z propozycjami przedstawionymi w pismach zlecających Ministra Zdrowia.

Rytuksymab i tocilizumab również poddane były ocenie Agencji i zgodnie z brzmieniem przyjętych dokumentów, wydano w ich przedmiocie warunkowo pozytywne rekomendacje.

Tocilizumab (RoActemra®) - w Stanowisku Rady Konsultacyjnej nr 13/4/2010⁹ z dnia 15 lutego 2010 r. oraz Rekomendacji Prezesa AOTM nr 9/2010¹⁰ z dnia 15 lutego 2010 r. wskazano na zasadność zakwalifikowania tocilizumabu do programu leczenia RZS pod warunkiem, że koszt leczenia nie będzie wyższy niż koszt „terapii inicjującej” w leczeniu RZS. Warunkiem pozytywnej rekomendacji było również monitorowanie bezpieczeństwa terapii na przestrzeni dwóch lat, po czym miałyby nastąpić ponowna ocena profilu bezpieczeństwa.

Rytuksymab (MabThera®) - w Stanowisku Rady Konsultacyjnej nr 94/2011¹¹ z dnia 7 listopada 2011 r. oraz Rekomendacji Prezesa AOTM nr 79/2011¹² z dnia 7 listopada 2011 r., wskazano zasadność utrzymania finansowania terapii w programie terapeutycznym, pod warunkiem znaczącego obniżenia ceny.

Jak podniesiono wyżej, kluczową zmianą w przedłożonym przez Ministra Zdrowia projekcie terapeutycznego programu zdrowotnego jest włączenie do terapii RZS nowej substancji czynnej – tocilizumabu.

Zgodnie z dostępnymi dowodami naukowymi, korzyści ze stosowania tocilizumabu są porównywalne do korzyści z terapii pozostałymi lekami biologicznymi. Jednocześnie zarówno z analiz podmiotu odpowiedzialnego, jak i oszacowań skutków finansowych przedstawionych przez Narodowy Fundusz Zdrowia wynika, iż wprowadzenie tocilizumabu do programu spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego.

W świetle powyższego, Prezes Agencji w ślad za stanowiskiem Rady Konsultacyjnej¹ uważa za zasadne obniżenie kosztu terapii tocilizumabem do poziomu kosztu terapii innymi biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg omawianej choroby.

Problem zdrowotny

Reumatoidalne zapalenie stawów

Reumatoidalne zapalenie stawów (gościec, RZS) to przewlekła choroba układowa tkanki łącznej o podłożu autoimmunologicznym, która charakteryzuje się nieswoistym zapaleniem symetrycznym stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych, prowadząc do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci. W zależności od obecności lub braku autoprzeciwciał w surowicy (tzw. czynnik reumatoidalny RF), wyróżnia się serologicznie dodatni lub ujemny RZS. Choroba występuje z częstością 0,3-2,0%. Szczyt zachorowalności przypada na 4. i 5. dekadę życia. Kobiety chorują 3 razy częściej niż mężczyźni. W ponad połowie przypadków (55-65%) RZS rozwija się w ciągu kilku tygodniu. U ok. 10-15% chorych RZS rozwija się nagle, w ciągu kilku dni, natomiast u pozostałych osób (15-20 %) w ciągu kilkunastu dni. RZS jest chorobą nieuleczalną i postępującą. W jej leczeniu dąży się do uzyskania i utrzymania jak najdłuższej remisji i poprawy jakości życia. Szacunkowo, ok. 50% chorych po 5 latach traci zdolność do pracy, a po 10 latach liczba ta sięga 100%. Mówiąc o przyczynach choroby, za najbardziej istotne uważa się czynniki infekcyjne, genetyczne i immunologiczne. Przyjmuje się, że do rozwoju choroby dochodzi w wyniku pobudzenia limfocytów T egzo- lub endogennym antygenem u osób, wykazujących predyspozycje genetyczne. Sugerowany jest także związek aktywności limfocytów Th17 z rozwojem RZS. Występują one często w błonie maziowej osób chorych. Limfocyty Th17 pobudzają makrofagi do wydzielania cytokin

prozapalnych – m.in. kluczowych TNF-alfa (TNF - czynnik martwicy nowotworu - tumor necrosis factor, kachektyna), IL-1, IL-6. Następuje wówczas zmniejszenie uwalniania cytokin przeciwzapalnych. TNF-alfa jest odpowiedzialny głównie za uwalnianie metaloproteinaz niszczących kości i chrząstki, zwiększanie przenikania do miejsc zmienionych chorobowo innych czynników prozapalnych, uwrażliwianie włókien bólowych na prostaglandyny, co skutkuje wyzwoleniem bólu. Rozwój RZS wiąże się także z limfocytami B, produkującymi cytokiny prozapalne. Terapie eliminujące limfocyty B są często skuteczne w leczeniu RZS, co wspiera teorię o ich udziale w procesie rozwoju choroby.

Do pierwszych charakterystycznych objawów RZS zalicza się ból i obrzęk symetrycznych małych stawów, najczęściej rąk i stóp, później proces chorobowy zajmuje duże stawy takie, jak: kolanowe i barkowe. Oprócz zmian w obrębie stawów występują między innymi: guzki reumatoidalne, zmiany w obrębie układu krążenia, zmiany w płucach, zmiany w narządzie wzroku w przebiegu wtórnego zespołu Sjorgena, zmiany w nerkach, zmiany w układzie nerwowym, powiększenie węzłów chłonnych i powiększenie śledziony.²

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS)

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów jest najczęściej występującą przewlekłą układową chorobą tkanki łącznej wieku rozwojowego o podłożu autoimmunologicznym. Według kryteriów przyjętych przez ILAR (*International League Against Rheumatism*); choroba dotyczy heterogennej grupy zapaleń stawów ujawniających się przed 16. rokiem życia i trwających co najmniej 6 tygodni. MIZS wystąpić może w każdym wieku. Szczyt zachorowań notowany jest między 1 a 3 rokiem życia, częściej w populacji dziewczynek, niż chłopców.

Według różnych źródeł, częstość występowania choroby waha się znacznie – od 19,8/100 000 we Francji do 440/100 000 w Australii rocznie, co może wiązać się z obecnością różnych czynników środowiskowych oraz predyspozycji genetycznych danej populacji. Dostępne w Polsce badania wskazują, że liczba nowych zachorowań wynosi 7/100 000 dzieci rocznie. Na podstawie objawów występujących w pierwszych trzech miesiącach choroby wyróżnia się siedem podtypów MIZS z odmiennym obrazem klinicznym i laboratoryjnym oraz rokowaniem (biorąc pod uwagę przede wszystkim liczbę zajętych stawów, objawy pozastawowe oraz obecność czynnika reumatoidalnego RF). Zdiagnozowanie konkretnego podtypu choroby decyduje o wyborze postępowania terapeutycznego. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów różni się od RZS u osób dorosłych między innymi częstszym uogólnieniem procesu chorobowego czy zaburzeniami rozwojowymi w wyniku niekorzystnego wpływu choroby na rozwój kości i stawów.²

Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

Na leczenie pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów składa się: farmakoterapia, rehabilitacja ruchowa oraz w wybranych przypadkach interwencja chirurgiczna. Każdorazowo terapia powinna być zindywidualizowana uwzględniając stopień zaawansowania choroby, jej aktywność, obecność chorób towarzyszących, wcześniejsze leczenie oraz możliwości pacjenta i systemu ochrony zdrowia.

Podstawowymi lekami stosowanymi w leczeniu RZS są leki modyfikujące przebieg choroby (DMARD). Wyróżnia się wśród nich: klasyczne leki modyfikujące (DMARD, cDMARD, wytwarzane technologiami syntetycznymi, takie jak: metotreksat, leflunomid, sulfasalazynę, leki przeciwmalaryczne i sole złota) i biologiczne leki modyfikujące (bDMARD, wytwarzane w drodze inżynierii genetycznej, do których należą inhibitory TNF-alfa: etanercept, adalimumab, infliksymab, golimumab, certolizumab i inne – rytuksymab, tocilizumab, abatacept, anakinra); leczenie tymi lekami powinno być rozpoczęte po niepowodzeniu i/lub nietolerancji terapii klasycznymi DMARD. Pomocniczo stosowane są leki przeciwzapalne z grupy niesterydowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) oraz krótko, w najmniejszych skutecznych dawkach i w połączeniu z DMARD, glikokortykosteroidy.

Podstawowymi lekami w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów są również leki DMARD, z zastrzeżeniem zachowywania ostrożności w czasie stosowania tych immunomodulujących leków u dzieci i młodzieży. Do najczęściej stosowanych cDMARD należy metotreksat z jednoczesną suplementacją kwasem foliowym. Stosuje się również cyklosporynę A, sulfosalazynę

lub hydroksychlorochinę często w terapii skojarzonej z metotreksatem. Dodatkowo w terapii MIZS stosowane są glikokortykosteroidy (najczęściej podawane dożylnie lub dostawowo) oraz NLPZ.²

Opis wnioskowanego świadczenia

Proponowany terapeutyczny program zdrowotny obejmuje stosowanie następujących leków biologicznych: adalimumabu, infliksymabu, etanerceptu, rytuksymabu i tocilizumabu. Wszystkie z wymienionych leków wymagają jednoczesnego podawania metotreksatu. W przypadku nietolerancji metotreksatu etanercept, adalimumab i tocilizumab mogą być stosowane jako monoterapia.

Zgodnie z założeniami programu, w pierwszej linii leczenia pacjentom chorym na RZS podaje się inhibitor TNF-alfa (posiadający status terapii inicjującej). Druga linia leczenia obejmuje podawanie inhibitora TNF-alfa lub rytuksymabu lub tocilizumabu (warunkiem jest spełnienie kryteriów kosztowych). Terapią trzecioliniową jest rytuksymab.

Tocilizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1 przeciwko receptorowi dla ludzkiej interleukiny-6 (IL-6), swoiście wiążące się z receptorami sIL-6R i mL-6R, należące do grupy leków immunosupresyjnych, inhibitorów interleukin. W badaniach klinicznych wykazano szybkie zmniejszenie stężenia białka C-reaktywnego, OB oraz stężenia osoczowego amyloidu A. Zgodnie z działaniem na białka ostrej fazy, podawanie tocilizumabu wiązało się ze zmniejszeniem liczby płytek krwi.

Adalimumab to rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne, które wiąże się swoiście z TNF α i blokuje jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki; należy do leków selektywnych immunosupresyjnych. Lek wiąże się swoiście z TNF oraz neutralizuje jego biologiczną aktywność.

Etanercept jest fuzyjnym białkiem receptora p75 Fc ludzkiego TNF α z grupy immunosupresyjnych leków, inhibitorów TNF α . Działanie tego produktu leczniczego polega na hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi i zapobiega w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej. Etanercept może również modulować odpowiedź biologiczną kontrolowaną przez inne cząsteczki indukowane lub regulowane przez TNF.

Infliksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym ludzko-mysim, które wiąże się z dużym powinowactwem z rozpuszczalną i transbłonową formą ludzkiego TNF α ; należy do grupy leków inhibitory TNF α . W RZS leczenie tym lekiem zmniejszało nacieki komórek zapalnych do objętych stanem zapalnym stawów, oraz ekspresję cząsteczek, które odpowiedzialne są za adhezję komórkową, chemotaktyczność i degradację tkanek. U pacjentów leczonych infliksymabem występowało zmniejszenie stężenia IL-6 i białka C-reaktywnego w surowicy i zwiększenie stężenia hemoglobiny u pacjentów z wyjściowo obniżonym jej stężeniem.

Rytuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym ludzko-mysim, które wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20. Należy do leków z grupy przeciwciał monoklonalnych. Wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, który występuje na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Bezpośrednio po wykonaniu infuzji rytuksymabu, u chorych na RZS obserwowano obniżenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej.

Uwagi do opisu programu

W ślad za stanowiskiem Rady Konsultacyjnej¹, Prezes Agencji uważa za wskazane dokonanie korekt w zapisach programu w sposób zapewniający ich zgodność z aktualnymi charakterystykami produktu leczniczego (CHPL):

- zgodnie z ChPL adalimumab może być stosowany już u pacjentów od 4. roku życia; zapisy w programie dopuszczają stosowanie adalimumabu od 13 roku życia;
- zgodnie z aktualną ChPL tocilizumab jest zarejestrowany w dawce 8 mg/kg masy ciała, a u osób powyżej 100 kg – nie więcej niż 800 mg, zatem u osoby ważącej 50 kg zalecana dawka zgodna z ChPL to 400 mg; zapisy w programie zalecają podawanie leku w dawce 8 mg/kg masy ciała, „lecz nie mniej niż 480 mg i nie więcej niż 800 mg” ;

- zapisy programu zawierają wymóg „zgody na świadomą kontrolę urodzeń” do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki tocilizumabu; zgodnie z ChPL produktu leczniczego RoActemra® (tocilizumab) kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia lekiem RoActemra® i do 3 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Ponadto, w opinii jednego z ekspertów, wskazania dla stosowania terapii tocilizumabem powinny być rozszerzone na pacjentów z uogólnioną postacią MIZS od 2 roku życia ze względu na to, że rejestracja tego leku od 3 sierpnia br. obejmuje także takie wskazanie. Prezes Agencji w swojej opinii również przychyliła się do uwzględnienia przedmiotowej zmiany.

Efektywność kliniczna

Za zgodą Ministra Zdrowia³ aktualną ocenę Agencja ograniczyła do odniesienia się do zmian wprowadzonych w nowej wersji programu, w porównaniu z programem w obecnym kształcie, w związku z czym nie przedstawiono nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności wcześniej ocenionych leków.

Efektywność kliniczna wszystkich produktów leczniczych, które miałyby być stosowane w ramach opiniowanego programu, była już przedmiotem oceny Agencji Oceny Technologii Medycznych⁴⁻¹² i w przypadku każdego z leków wynik tej oceny był pozytywny.

Należy podkreślić fakt, iż wszystkie leki stosowane w przedmiotowym programie charakteryzują się udokumentowaną skutecznością w leczeniu chorych z RZS.

Inhibitory TNF-alfa stosowane w RZS (etanercept, adalimumab i infliksymab) wykazują podobną, dużą skuteczność w porównaniu do placebo.

Efektywność kliniczna rytuksymabu, znajdującego zastosowanie w drugiej lub trzeciej linii leczenia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów jest porównywalna do efektywności klinicznej pozostałych leków stosowanych, zgodnie z wytycznymi, w tym wskazaniu.

Wyniki pośredniego porównania tocilizumabu w stosunku do infliksimabu i etanerceptu wskazywały, że tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem jest bardziej skuteczny od infliksymabu w skojarzeniu z metotreksatem w zakresie punktów końcowych: ACR 50, ACR 70 i DAS 28 oraz że tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem jest bardziej skuteczny od etanerceptu w skojarzeniu z metotreksatem w zakresie punktu końcowego DAS 28. Nie wykazano istotności statystycznej różnic pomiędzy tocilizumabem w monoterapii i etanerceptem w monoterapii w zakresie żadnego z ocenianych punktów końcowych.

Bezpieczeństwo stosowania

Za zgodą Ministra Zdrowia³ aktualną ocenę Agencja ograniczyła do oceny zmian wprowadzanych nową wersją programu, w porównaniu z programem w aktualnym kształcie, w związku z czym nie przedstawiono nowych dowodów naukowych dotyczących bezpieczeństwa wcześniej ocenionych leków.

Bezpieczeństwo wszystkich pięciu produktów leczniczych, które miałyby być stosowane w ramach opiniowanego programu było już przedmiotem oceny Agencji⁴⁻¹². Pozytywna ocena odnosiła się do leków obecnie stosowanych w programie (adalimumab, etanercept, rytuksymab oraz infliksymab), natomiast warunkiem finansowania tocilizumabu była powtórna ocena jego bezpieczeństwa po dwóch latach.

Etanercept

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych zaliczane są reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ból, obrzęk, świąd, rumień i krwawienie w miejscu wkłucia), infekcje (górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza oraz infekcje skórne), reakcje alergiczne, powstawanie autoprzeciwciał, świąd i gorączka. Zgłaszano także ciężkie działania niepożądane dla produktu Enbrel®. Antagoniści TNF, również Enbrel®, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wywierać wpływ na siły obronne organizmu przeciw infekcjom i nowotworom. Ciężkie zakażenia występują u mniej niż 1 na 100 pacjentów leczonych produktem Enbrel®.

Adalimumab

Wśród występujących bardzo często działań niepożądanych w badaniach klinicznych tego leku obserwowano: zakażenia dróg oddechowych (w tym dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie części nosowej gardła i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki), leukopenię, zwiększenie stężenia lipidów, bóle głowy, bóle brzucha, nudności i wymioty, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, wysypkę, bóle mięśniowo-szkieletowe, odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia).

Infliximab

Do częstych działań niepożądanych zalicza się: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, reakcje alergiczne na obce białka, zakażenia płuc i klatki piersiowej, takie jak zapalenie oskrzeli lub płuc, trudności w oddychaniu lub bolesność podczas oddychania, bóle klatki piersiowej, ból brzucha, biegunkę, nudności lub zaburzenia trawienia, pokrzywkę, swędzącą wysypkę lub suchą skórę, zakażenia wirusowe- takie, jak opryszczka lub grypa, zaburzenia równowagi lub zawroty głowy, gorączkę, wzmożone pocenie się, ocieplenie, zaczerwienienie skóry (zaczerwienienie twarzy), uczucie zmęczenia lub osłabienie, zakażenia zatok, ból głowy.

Rytuksymab

Ogólny profil bezpieczeństwa tego produktu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów określono na podstawie danych pochodzących od pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych i badaniach po wprowadzeniu do obrotu typu PMS (*Post-marketing surveillance*). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi po podaniu produktu MabThera® były reakcje związane z wlewem dożylnym. Częstość występowania w badaniach klinicznych ostrych reakcji związanych z wlewem wynosiła 23 % w przypadku 1. wlewu i zmniejszała się w kolejnych wlewach leku. Ciężkie ostre reakcje związane z wlewem występowały niezbyt często (0,5 % pacjentów) i były głównie obserwowane w czasie pierwszego cyklu. Oprócz działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych z użyciem produktu MabThera®, w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu, zgłoszono postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię oraz reakcję podobną do choroby posurowiczej.

Tocilizumab

Do bardzo częstych działań niepożądanych zalicza się: zakażenia górnych dróg oddechowych takie, jak kaszel lub przeziębienie, wysokie stężenie cholesterolu. Możliwe ciężkie działania niepożądane obejmują ciężkie zakażenia i reakcje alergiczne (nadwrażliwości), które w nielicznych przypadkach mogą zagrażać życiu.

Z uwagi na większe ryzyko infekcji u chorych stosujących tocilizumab oraz nie w pełni poznany potencjał karcinogeny, po dwóch latach Agencja zaleciła ponowną ocenę profilu bezpieczeństwa zarówno w odniesieniu do populacji pacjentów leczonych w ramach wnioskowanego programu zdrowotnego, jaki i wyników aktualnych światowych doniesień naukowych w przedmiotowym zakresie.

Efektywność kosztowa

Za zgodą Ministra Zdrowia³ aktualną ocenę Agencja ograniczyła do oceny zmian wprowadzonych w projekcie programu w nowym kształcie, w porównaniu z programem w aktualnym brzmieniu, w związku z czym nie przedstawiono nowych analiz kosztowych dotyczących tego problemu decyzyjnego.

Z uwagi na fakt, iż najbardziej istotną zmianą w programie jest wprowadzenie nowej substancji czynnej – tocilizumabu (RoActemra®), stosowanej tylko u chorych z RZS, w analizie przygotowanej na posiedzenie Rady Konsultacyjnej w dniu 15 lutego 2010 r.^{9,10} przedstawiono następujące dane:

- inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ICER) dla tocilizumabu wynosi ok. ■ PLN w przypadku porównania do etanerceptu w monoterapii i ok. ■ PLN w przypadku porównania do etanerceptu w terapii skojarzonej z metotreksatem.

- inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ICER) dla tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu z infliksymabem w skojarzeniu z metotreksatem wynosi ok. ■■■ PLN.

Wpływ na budżet płatnika

W przedstawionej analizie wpływu na budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ)⁹ wzrost wydatków NFZ wynikający z wprowadzenia substancji tocilizumab do terapeutycznego programu zdrowotnego leczenia RZS oszacowano na lata 2010-2014 na ok. ■■■ PLN w pierwszym roku do ok. ■■■ PLN w roku piątym od wprowadzenia leku do programu.

Powyższe oszacowania nie uwzględniają zmienionej wyceny punktowej etanerceptu (zmniejszonej z ■■■ pkt za mg do ■■■ pkt za mg), a także nie uwzględniają oferty współfinansowania terapii produktami RoActemra® i MabThera® złożonej przez firmę Roche Polska Sp. z o.o. w dniu 14 grudnia 2010 r. w Ministerstwie Zdrowia. Agencja nie jest w posiadaniu szczegółowych informacji dotyczących przedłożonych przez podmiot propozycji odnośnie współfinansowania terapii z zastosowaniem tych leków.

Zgodnie z przedstawioną przez Narodowy Fundusz Zdrowia opinią, brak jest możliwości finansowania ze środków publicznych, w zaproponowanym kształcie, programu zdrowotnego: „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” z wykorzystaniem substancji czynnej tocilizumab w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych. W opinii NFZ²: „(...) wprowadzenie nowej opcji terapeutycznej spowoduje zdecydowanie wzrost kosztów leczenia w drugiej linii w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego z punktu widzenia płatnika (...)”.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne dotyczące tocilizumabu

Francuski przegląd Prescrire (2009) określił lek, jako „nic nowego”. Opinia odnosi się głównie do stosowania tocilizumabu po nieskuteczności leczenia lekami z grupy anty-TNF i porównuje go z rytuksymabem. Porównanie pośrednie pozwala wnioskować, że tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem nie jest bardziej skuteczny od rytuksymabu; nie ma także dowodów na to, że tocilizumab jest lekiem lepiej tolerowanym. Prescrire w tej linii leczenia zaleca stosowanie rytuksymabu – leku lepiej sprawdzonego w praktyce.

Japan College of Rheumatology (JCR, 2009) zaleca zastosowanie tocilizumabu u pacjentów z RZS, u których wystąpiła nieadekwatna odpowiedź na leczenie przez minimum trzy miesiące najwyższą dopuszczalną dawką leku z grupy DMARD (metotreksatem, bucylaminą, sulfasalazyną, leflunomidem lub takrolimusem). Pacjenci, którzy wykazali nieadekwatną odpowiedź na leki z grupy anty-TNF (infliksymab, etanercept, adalimumab) są także kwalifikowani do leczenia tocilizumabem. Rekomendacja ta opiera się przede wszystkim na badaniach przeprowadzonych w Japonii, w których tocilizumab stosowano w monoterapii.

Rekomendacje finansowe dla tocilizumabu

Odnaleziono 7 pozytywnych rekomendacji dotyczących finansowania tocilizumabu w leczeniu RZS ze środków publicznych.

Francuski Haute Autorite de Sante (HAS, 2009) rekomenduje finansowanie tocilizumabu ze środków publicznych po niepowodzeniu terapii lekami z grupy DMARD i anty-TNF.

Scottish Medicines Consortium (SMC, 2009) rekomenduje stosowanie tocilizumabu w skojarzeniu z metotreksatem w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią RZS z nieadekwatną odpowiedzią lub nietolerancją uprzedniej terapii lekiem/lekami z grupy DMARD lub anty-TNF. SMC wprowadza ograniczenie do stosowania tocilizumabu jedynie w skojarzeniu z MTX, gdyż producent nie przedstawił dokumentacji ekonomicznej dla tocilizumabu w monoterapii.

Tocilizumab powinien być stosowany zgodnie z wytycznymi BSR (*British Society of Rheumatology*) dla stosowania leków z grupy anty-TNF u dorosłych.

Australijski Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC, 2009) rekomenduje finansowanie tocilizumabu po niepowodzeniu terapii lekami z grupy anty-TNF. W 2010 r. wydano również pozytywną rekomendację odnośnie zastosowanie tej substancji w I linii leczenia. PBAC wycofał się z zastrzeżeń odnośnie bezpieczeństwa.

The National Institute for Clinical Excellence (NICE, 2010). Tocilizumab jest rekomendowany w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z nieadekwatną odpowiedzią na ≥ 1 terapię antyTNF α oraz rytuksymabem lub u których zastosowanie rytuksymabu jest przeciwwskazane lub musi zostać przerwane ze względu na występowanie działań niepożądanych.

NICE nie rekomenduje natomiast stosowania tocilizumabu z metotreksatem u pacjentów z nieadekwatną odpowiedzią na ≥ 1 terapię DMARD, jako terapii alternatywnej dla inhibitorów TNF-alfa, jak również u pacjentów z nieadekwatną odpowiedzią na ≥ 1 terapię inhibitorem TNF-alfa, przed terapią rytuksymabem lub jako jego alternatywy. NICE nie rekomenduje również tocilizumabu w monoterapii.

Holenderska Agencja College voor zorgverzekeringen (CVZ, 2009). rekomenduje stosowanie leku przy nieadekwatnej odpowiedzi na ≥ 1 terapię anty TNF α .

CEDAC (Kanada, 2010) rekomenduje stosowanie leku przy nieadekwatnej odpowiedzi na terapię anty TNF α lub DMARD.

TLV (Szwecja, 2009) uznała, że skuteczność i koszty stosowania tocilizumabu są podobne w przypadku terapii innymi lekami biologicznymi.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 1 czerwca 2011 r. (znak pisma: MZPLE- 460-9735-420/BRB/11), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych dla świadczenia opieki zdrowotnej *Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* w nowym kształcie, z uwzględnieniem substancji czynnej tocilizumab, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego,, w sprawie jego zakwalifikowania jako świadczenia gwarantowanego, na podstawie art. 31 a-c ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych i jednocześnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego *Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* w dotychczasowym kształcie, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego, na podstawie art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, oraz po uzyskaniu stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 109/2011 z dnia 19 grudnia 2011 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” jako świadczenia gwarantowanego.

Pismami z dnia 13 października 2011 r. (znak: MZ-PLA-460-9735-511/BRB/11) oraz 30 listopada 2011 r. (znak: MZ-PLA-460-12971-22/BRB/11), Ministerstwo Zdrowia wyraziło zgodę na ocenę zmian programu bez konieczności wykonywania pełnego raportu.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 109/2011 z dnia 19 grudnia 2011 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” jako świadczenia gwarantowanego.

2. Propozycja zmian warunków realizacji świadczenia w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (sprawa Nr AOTM-OT-431-15/2011, AOTM-OT-430-16/2011).
3. Korespondencja z Ministerstwem Zdrowia – pisma z dnia 13 października 2011 r. znak: MZ-PL-460-9735-511/BRB/11 oraz 30 listopada 2011 r. znak: MZ-PLA-460-12971-22/BRB/11.
4. Uchwała nr 52/15/2008 z dnia 16 października 2008 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych w terapeutycznym programie zdrowotnym „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów” etanerceptu (Enbrel®), adalimumabu (Humira®), infliksimabu (Remicade®) oraz wyłonienia „terapii inicjującej”.
5. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 20/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009r. w sprawie zmiany warunków realizacji następujących świadczeń gwarantowanych, terapeutyczne programy zdrowotne (...).
6. Rekomendacja nr 25/2009 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 14 grudnia 2009r. w sprawie zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „leczenie reumatoidalnego zapalenia i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” w zakresie programu zdrowotnego.
7. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 36/12/2010 z dnia 24 maja 2010r. w sprawie zmiany poziomu oraz sposobu finansowania, a także zmiany warunków realizacji świadczenia w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”.
8. Rekomendacja nr 17/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 24 maja 2010r. w sprawie zmiany poziomu oraz sposobu finansowania, a także zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”.
9. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 13/4/2010 z dnia 15 lutego 2010 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego tocilizumab (RoActemra®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.
10. Rekomendacja nr 9/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 15 lutego 2010r. w sprawie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego tocilizumab (RoActemra®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.
11. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 94/2011 z dnia 7 listopada 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych/zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego rituximab (Mabthera®)”.
12. Rekomendacja nr 79/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 7 listopada 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego rituximab (Mabthera®)”