

**Rekomendacja nr 36/2016****z dnia 23 czerwca 2016 r.****Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego  
Cimzia (certolizumab pegol), 200 mg, roztwór do wstrzykiwań  
w ampułkostrzykawce, 2 ampułkostrzykawki w opakowaniu,  
w ramach programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNF ALFA  
świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego  
zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD10: M45)”**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol, CZP), roztwór do wstrzykiwań, 2 ampułkostrzykawki à 200 mg, EAN 5909990734894, w ramach programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNF ALFA świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD10: M45)”.

**Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wyniki dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii oraz porównanie kosztów terapii w populacji chorych z ZZSK stwierdza, że w porównaniach pośrednich w żadnym z analizowanych punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie przewagi CZP nad innymi inhibitorami TNF- $\alpha$ , a dla niektórych punktów końcowych wykazano istotne statystycznie różnice wskazujące na mniejszą skuteczność certolizumabu: względem infliksymabu (odpowiedź ASAS20 w 12 tyg., dawka CZP 200 mg) oraz względem adalimumabu (ruchomość kręgosłupa w skali BASMI, dawka CZP 200 mg oraz sprawność fizyczna w skali BASFI, w 24 tyg., dawka CZP 200 mg oraz 400 mg). Biorąc pod uwagę ograniczoną wiarygodność porównań pośrednich nie można jednoznacznie wskazać, czy nowa terapia wpływa na uzyskanie większego czy mniejszego efektu zdrowotnego w stosunku do terapii alternatywnych, które w chwili obecnej są stosowane i refundowane w tym wskazaniu w Polsce.

W porównaniu do placebo stosowanie certolizumabu pegol wiąże się z istotnie statystycznie wyższą częstością występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz infekcji. Ze względu na dużą heterogeniczność badań nie było możliwe przedstawienie porównawczych wyników w zakresie bezpieczeństwa względem innych inhibitorów TNF- $\alpha$ .

Przy braku uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) terapia certolizumabem jest najdroższą spośród wszystkich alternatywnych terapii, a mimo uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka pozostaje droższa od terapii golimumabem, wobec czego nie jest technologią konkurencyjną na rynku inhibitorów TNF-alfa. Jednocześnie wnioskowanie o różnicach w kosztach technologii jest ograniczone z uwagi na wykorzystanie w modelu danych charakteryzujących się dużą niepewnością (odsetek osób nie odpowiadających na leczenie oraz osób z niską aktywnością choroby) oraz nieuwzględnieniem w modelu możliwości stosowania inhibitorów TNF-alfa w II leczenia biologicznego, możliwości ponownego włączenia pacjenta do programu lekowego oraz nieuwzględnieniem kryterium dotyczącego przerwania udziału w programie związanego z brakiem odpowiedzi na leczenie po każdym z kolejnych 12-tygodniowych okresów.

Analiza wpływu na budżet, w której uwzględniono RSS wskazuje na zmniejszenie wydatków płatnika w kolejnych latach, a bez RSS – wzrost wydatków NFZ. Należy mieć przy tym na uwadze, że rzeczywisty wpływ na budżet w dużym stopniu zależy od udziałów w rynku poszczególnych terapii, których oszacowania obarczone są niepewnością. Ewentualne obniżenie wydatków płatnika byłoby znacznie bardziej prawdopodobne, gdyby terapia certolizumabem nie była droższa od najtańszej terapii inhibitorem TNF- $\alpha$ .

Wobec braku dowodów na wyższą skuteczność certolizumabu nad obecnie refundowanymi inhibitorami TNF- $\alpha$ , refundacja leku Cimzia mogłaby być zasadna, gdyby jego cena została obniżona do poziomu najtańszego komparatora, co pozwoliłoby na rozszerzenie panelu dostępnych opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania u pacjentów z ZZSK.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Cimzia, roztwór do wstrzykiwań, 2 ampułkostrzykawkę à 200 mg, EAN 5909990734894, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi [REDACTED]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie; w ramach istniejącej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Spondyloartropatie (SpA), to grupa chorób, w których dochodzi do zapalenia stawów kręgosłupa i tkanek okołokręgosłupowych, stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych oraz zmian zapalnych w wielu innych układach i narządach.

Odróżnia się dwie główne postaci SpA:

- osiową (axSpA) z dominującymi objawami ze strony stawów kręgosłupa,
- obwodową z objawami głównie w postaci zapalenia stawów kończyn dolnych (najczęściej niesymetryczne), a także stawów krzyżowo-biodrowych oraz zapalenia ścięgien i palców (dactylitis).

Problem zdrowotny dotyczy jednego z rodzajów spondyloartropatii: zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK). Dotychczas nie poznano dokładnej przyczyny choroby. W etiologii wskazuje się na dużą rolę antygeny HLA-B27, uznawanego za marker ZZSK.

Zazwyczaj okres pomiędzy pierwszymi objawami choroby a ustaleniem rozpoznania waha się od 5 do 10 lat. Przez cały okres choroby choremu towarzyszą bóle stawów i sztywność poranna układu kostno-mięśniowego. Przebieg choroby występuje z remisjami oraz okresami zaostrzeń.

Postępowanie terapeutyczne powinno mieć na celu w pierwszej kolejności zmniejszenie dolegliwości stawowych, co ma ułatwić wykonywanie ćwiczeń gimnastycznych i zabiegów rehabilitacyjnych stanowiących podstawę terapii.

Oczekiwana długość życia u chorych z ZZSK jest krótsza niż w ogólnej populacji z uwagi na występujące powikłania takie jak: skrobiawica, złamania kręgosłupa i inne zmiany narządowe. Dodatkowo, 10-30% chorych rezygnuje z pracy zawodowej po 10 latach trwania choroby, w związku z postępującym ograniczeniem sprawności.

Dane epidemiologiczne w dostępnym piśmiennictwie wskazują, że ZZSK występuje w populacji z częstością 0,3-1,5% (w Europie Środkowej 0,3-0,5%). Roczna zapadalność na tę chorobę wynosi 0,5-14/100 000, przy czym mężczyźni zapadają na tę chorobę 2-3 razy częściej niż kobiety. Choroba dotyczy osób w wieku produkcyjnym, jej początek zazwyczaj obserwuje się pod koniec okresu dojrzewania lub u młodych dorosłych (w 80% przypadków pierwsze objawy choroby pojawiają się przed 30 r.ż.).

### **Alternatywna technologia medyczna**

W leczeniu farmakologicznym SpA stosuje się przede wszystkim:

- niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) – podaje się je w celu opanowania objawów zapalenia stawów;
- leki przeciwbólowe – paracetamol i słabe leki opioidowe (np. tramadol) stosuje się, gdy NLPZ są przeciwwskazane, nieskuteczne lub źle tolerowane;
- leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh) - w obwodowej postaci ZZSK zalecana jest sulfasalazyna;
- glikokortykosteroidy (GKS) – stosuje się tylko miejscowo (wstrzyknięcia do stawów i tkanek okołostawowych objętych procesem zapalnym) oraz w leczeniu zmian ocznych;
- inhibitory TNF-alfa: etanercept, infliksymab, adalimumab, golimumab oraz certolizumab – są wskazane u chorych z przewlekłym, wybitnie aktywnym procesem zapalnym, utrzymującym się pomimo leczenia konwencjonalnego.

Według wytycznych klinicznych, gdy chory nie odpowiada lub odpowiada w niezadowalającym stopniu na wdrożone leczenie NLPZ, GKS, czy LMPCh, powinno rozpocząć się leczenie inhibitorami TNF $\alpha$ . Eksperci wskazują, że certolizumab może być uzupełnieniem dotychczas podawanych inhibitorów TNF-alfa.

W ramach istniejącego programu lekowego: „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)” finansowane ze środków publicznych są: adalimumab, etanercept, golimumab i infliksymab. Leki te zostały wybrane przez wnioskodawcę jako komparatory dla certolizumabu, co jest podejściem zasadnym.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Certolizumab pegol (substancja czynna leku Cimzia) ma powinowactwo do ludzkiej cytokiny TNF $\alpha$  (czynnik martwicy nowotworu alfa, ang. *Tumor Necrosis Factor alpha*), która odgrywa zasadniczą rolę w procesach zapalnych. Certolizumab pegol w sposób wybiórczy neutralizuje jej działanie, ale nie neutralizuje limfotoksyny  $\alpha$  (TNF $\beta$ ). Wykazane działanie ocenianej substancji obejmuje neutralizację zarówno błonowej, jak i rozpuszczalnej formy ludzkiej TNF $\alpha$  w sposób zależny od dawki.

Wskazania rejestracyjne leku Cimzia obejmują:

- reumatoidalne zapalenie stawów (RZS);
- osiową spondyloartropatię (SpA) o ciężkim nasileniu obejmującą:

- zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa
- osiową SpA bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK
- tłuszczycowe zapalenie stawów.

Oceniany wniosek dotyczy objęcia refundacją certolizumabu w ramach programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNF ALFA świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”.

### Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Ocenę kliniczną oparto na następujących dowodach naukowych (randomizowanych badaniach klinicznych, RCT):

- na 1 badaniu porównującym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania certolizumabu (CZP) z placebo:
  - RAPID-axSpA: N=325 w tym pacjenci z ZZSK: 178 ( $n_{CZP200mg}=111$ ,  $n_{CZP400mg}=107$ ,  $n_{PLC}=107$ ); okres leczenia 24 tyg.; 3 pkt. w skali Jadada;

oraz 16 badaniach porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania komparatorów w porównaniu z placebo, które wykorzystano do przeprowadzenia porównania pośredniego z ocenianą technologią:

- 3 RCT dla golimumabu:
  - GO-RAISE: N=356 ( $n_{gol50mg}=138$ ,  $n_{gol100mg}=140$ ,  $n_{PLC}=78$ ); okres leczenia 24 tyg.; 5 pkt. w skali Jadada;
  - Bao 2014: N=213 ( $n_{gol50mg}=108$ ,  $n_{PLC}=105$ ); okres leczenia 24 tyg.; 4 pkt. w skali Jadada;
  - Tam 2014: N=41 ( $n_{gol50mg}=20$ ,  $n_{PLC}=21$ ); okres leczenia 12 tyg.; 4 pkt. w skali Jadada;
- 4 RCT dla adalimumabu:
  - ATLAS: N=315 ( $n_{ADA}=208$ ,  $n_{PLC}=107$ ); okres leczenia 24 tyg.; 4 pkt. w skali Jadada;
  - M03-606: N=82 ( $n_{ADA}=38$ ,  $n_{PLC}=44$ ); okres leczenia 24 tyg.; 2 pkt. w skali Jadada;
  - Huang 2013: N=344 ( $n_{ADA}=229$ ,  $n_{PLC}=115$ ); okres leczenia 12 tyg.; 3 pkt. w skali Jadada;
  - Hu 2012: N=46 ( $n_{ADA}=26$ ,  $n_{PLC}=20$ ); okres leczenia 12 tyg.; 2 pkt. w skali Jadada;
- 6 RCT dla etanerceptu:
  - van der Heijde 2006: N=356 ( $n_{ETA50mg}=155$ ,  $n_{ETA25mg}=150$ ,  $n_{PLC}=51$ ); okres leczenia 12 tyg.; 3 pkt. w skali Jadada;
  - Calin 2004: N=84 ( $n_{ETA}=40$ ,  $n_{PLC}=39$ ); okres leczenia 12 tyg.; 4 pkt. w skali Jadada;
  - Davis 2003: N=277 ( $n_{ETA}=138$ ,  $n_{PLC}=139$ ); okres leczenia 24 tyg.; 5 pkt. w skali Jadada;

- *Gorman 2002*: N=40 ( $n_{ETA}=20$ ,  $n_{PLC}=20$ ); okres leczenia 4 m-ce.; 3 pkt. w skali Jadada;
- *Barkham 2010*: N=40 ( $n_{ETA}=20$ ,  $n_{PLC}=20$ ); okres leczenia 12 tyg.; 2 pkt. w skali Jadada;
- SPINE: N=82 ( $n_{ETA}=39$ ,  $n_{PLC}=43$ ); okres leczenia 12 tyg.; 4 pkt. w skali Jadada;
- 3 RCT dla infliksymabu:
  - ASSERT: N=279 ( $n_{INF}=201$ ,  $n_{PLC}=78$ ); okres leczenia 24 tyg.; 4 pkt. w skali Jadada;
  - *Braun 2002*: N=70 ( $n_{INF}=35$ ,  $n_{PLC}=35$ ); okres leczenia 12 tyg.; 3 pkt. w skali Jadada;
  - *Marzo-Ortega 2005*: N=42 ( $n_{INF}=28$ ,  $n_{PLC}=14$ ); okres leczenia 30 tyg.; 4 pkt. w skali Jadada;

Skuteczność terapii w spondyloartropatii osiowej, w tym ZZSK, została oceniona według kryteriów BASMI (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*), BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*), ASAS (*ASsessment in Ankylosing Spondylitis*) oraz ASDAS ang. (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*).

Ocenę ruchomości kręgosłupa wykonuje się przy zastosowaniu 10-punktowego indeksu BASMI, gdzie 0 oznacza ruchomość bez ograniczeń, a 10 – duże ograniczenie ruchomości.

Ocenę funkcjonowania (sprawności fizycznej) wykonuje się za pomocą indeksu BASFI, którego wynik jest średnią wartością oceny możliwości wykonania 10 określonych czynności z życia codziennego, gdzie 0 oznacza pełną aktywność, a 10 – brak możliwości takiej aktywności.

Ocenę aktywności choroby wykonuje się za pomocą wskaźnika BASDAI, obliczonego na podstawie 6 pytań dotyczących uczucia zmęczenia, bólu kręgosłupa, zapalenia stawów obwodowych, zapalenia przyczepów ścięgien i porannej sztywności kręgosłupa. Każde z pytań ocenia się od 0 do 10 w skali VAS (ang. *Visual Analogue Scale*).

W większości badań włączonych do analizy klinicznej pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20, która jest rozumiana jako poprawa o  $\geq 20\%$  i co najmniej 10 mm poprawa w skali VAS (0-100) dla co najmniej 3 z 4 domen (całkowity oraz nocny ból pleców, globalna ocena zdrowia przez pacjentów, niepełnosprawność funkcjonalna, zapalenie kręgosłupa) oraz nie większe niż 20% i 10 mm w VAS (0-100) pogorszenie dla czwartej z domen. Analogiczne kryteria stosuje się dla odpowiedzi ASAS40.

Ponadto, jako punkt końcowy uwzględniono wskaźnik ASDAS, oceniający aktywność osiowej spondyloartropatii (zarówno nieradiologicznej, jak i spełniającej kryteria nowojorskie), który łączy ze sobą parametry oceniane przez pacjenta – trzy pytania ze skali BASDAI i całościową ocenę choroby oraz jeden z markerów zapalnych.

### Skuteczność

Wyniki przeprowadzonych porównań pośrednich dla zdecydowanej większości porównań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem a komparatorami. Dotyczy to m.in.:

- a) odpowiedzi ocenianej wg skali ASAS20 dla:
  - wszystkich dawek CZP w okresie 10-14 tyg. i 24 tygodni obserwacji względem golimumabu, adalimumabu, etanerceptu,
  - dawki CZP 400 mg w okresie 12 i 24 tyg. obserwacji względem infliksymabu;
- b) odpowiedzi ocenianej wg skali ASAS40 dla wszystkich dawek CZP w okresie 10-14 tyg. i 24 tygodni obserwacji względem golimumabu, adalimumabu, etanerceptu oraz okresie 12 i 24 tygodni obserwacji względem infliksymabu;

- c) odpowiedzi ocenianej wg skali ASDAS dla wszystkich dawek CZP w okresie 12 i 24 tygodni obserwacji względem adalimumabu i etanerceptu;
- d) odpowiedzi ocenianej wg skali BASDAI dla wszystkich dawek CZP w okresie 12 i 24 tygodni obserwacji względem golimumabu, adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu;
- e) odpowiedzi ocenianej wg skali BASMI dla wszystkich dawek CZP w okresie 12 i 24 tygodni obserwacji względem golimumabu, etanerceptu i infliksymabu,
- f) odpowiedzi ocenianej wg skali BASFI dla:
  - wszystkich dawek CZP w okresie 12 tyg. i 24 tygodni obserwacji względem golimumabu, etanerceptu i infliksymabu,
  - dawki CZP 400 mg i 200 mg w okresie 12 tygodni obserwacji względem adalimumabu.

Wykazano natomiast istotną statystycznie przewagę komparatora nad CZP dla następujących punktów końcowych:

- a) na korzyść infliksymabu w odpowiedzi ASAS20 w 12 tyg. badania dla dawki CZP 200 mg: względne ryzyko (*relative risk*, RR) wskazuje na większe o 41% prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi u pacjentów leczonych infliksymabem: [RR=0,59 (95% CI: 0,35; 0,98)]
- b) na korzyść adalimumabu w ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI w 24 tyg. badania dla dawki CZP 200 mg – średnia ważona różnica (*weighted mean difference*, WMD) o 0,30 pkt niższa dla ADA: [WMD= 0,30 (95% CI: 0,0008; 0,60)]
- c) na korzyść adalimumabu w sprawności fizycznej w skali BASFI w 24 tyg. badania dla dawki CZP 200 mg wartość dla ADA niższa (lepiej) średnio o 1,22 pkt [WMD= 1,22 (95% CI: 0,23; 2,21)] oraz dawki CZP 400 mg o 1,32 pkt [WMD= 1,32 (95% CI: 0,39; 2,25)].

### Bezpieczeństwo

Z uwagi na fakt, że wyniki bezpieczeństwa dla certolizumabu dotyczą łącznej populacji pacjentów z ZZSK i z nr-axSpA, a wyniki badań dla adalimumabu, golimumabu, etanerceptu i infliksymabu dotyczą jedynie pacjentów z ZZSK, nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnego porównania bezpieczeństwa certolizumabu z komparatorami.

Przy porównaniu certolizumabu pegol względem placebo zaobserwowano istotną statystycznie wyższą częstość występowania: zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem i infekcji.

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Cimzia często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) zgłaszano zakażenia bakteryjne o dowolnej lokalizacji, gorączkę, podwyższone ciśnienie tętnicze krwi, wysypkę lub swędzenie, bóle głowy, zaburzenia czucia, takie jak: drętwienie, mrowienie, uczucie pieczenia, uczucie osłabienia i złe samopoczucie ogólne, ból, zaburzenia krwi, zaburzenia wątroby, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, nudności.

### Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- w badaniu dla CZP nie analizowano klinicznych punktów końcowych, tj. przeżycia chorych, jakości życia pacjentów;
- populacja uwzględniona w analizie jest szersza niż wnioskowana - do analizy klinicznej włączono badania niekoniecznie zgodne z wnioskowanym programem lekowym pod względem linii wcześniejszego leczenia;

- brak jest badań bezpośrednio porównujących certolizumab z wybranymi komparatorami, a wszystkie wyniki bazują na porównaniu pośrednim, dlatego należy do nich podchodzić z ograniczoną ostrożnością. Badania metaanalizowane i włączone do porównania pośredniego przez placebo cechowały się heterogenicznością (różnice w charakterystyce populacji, różne okresy obserwacji w badaniach, różnice w opisach punktów końcowych, różnice w rodzajach i warunkach przyjmowania wcześniejszej i dodatkowej terapii, możliwość bądź brak możliwości wcześniejszego przyjmowania innych inhibitorów TNF-alfa/leku badanego);
- brak jest możliwości przedstawienia wiarygodnego porównania bezpieczeństwa certolizumabu pegol z aktywnymi komparatorami;
- brak jest jakichkolwiek danych odnośnie skuteczności certolizumabu pegol w drugiej linii leczenia biologicznego (program lekowy dopuszcza zastosowanie nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa);
- nie przedstawiono wyników badań odnoszących się do skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej.

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- ocenę skuteczności klinicznej certolizumabu pegol względem placebo oparto tylko na jednym randomizowanym badaniu klinicznym, które oprócz ocenianej populacji ZZSK obejmowało również populację nr-axSpA.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

*Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 125 955 zł (3 x 41 985 zł).*

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

Do oceny opłacalności terapii certolizumabem pegol względem komparatorów (adalimumab, etanercept, infliksymab i golimumab) wykorzystano technikę minimalizacji kosztów. Oceny kosztów dokonano z perspektywy płatnika publicznego, która w przypadku leków stosowanych w ramach

programów lekowych jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego i pacjenta. Analizę przeprowadzono w 48-tygodniowym horyzoncie czasowym. Uwzględniono koszty leków (uzyskane na podstawie danych NFZ), ich podania, kwalifikacji do programu oraz monitorowania leczenia.

Uzyskane wyniki wskazują, że - przy braku uwzględnienia RSS - terapia certolizumabem pegol jest droższa od wszystkich porównywanych terapii:

- od terapii adalimumabem: o [redacted]
- od terapii etanerceptem: o [redacted]
- od terapii infliksymabem: o [redacted]
- od terapii golimumabem: o [redacted]

Uwzględniając RSS terapia certolizumabem pegol jest:

- tańsza od terapii adalimumabem o [redacted]
- tańsza od terapii etanerceptem o [redacted]
- tańsza od terapii infliksymabem o [redacted]
- droższa od terapii golimumabem o [redacted]

Analiza wrażliwości wykazała stabilność powyższych wyników, tzn. bez uwzględnienia RSS każdy z wariantów wskazuje na koszt certolizumabu wyższy niż komparatorów. W dwóch wariantach z RSS nastąpiła zmiana wniosku:

- przy uwzględnieniu niższej masy pacjentów certolizumab okazał się droższy od infliksymabu,
- przy krótszym horyzoncie czasowym (24 tygodnie) – droższy od etanerceptu.

#### *Ograniczenia analizy*

Na wiarygodność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- wykorzystane w modelu dane dotyczące odsetka osób nie odpowiadających na leczenie w 12 tyg. oraz osób z niską aktywnością choroby w 36 tyg. charakteryzują się dużą niepewnością i opierają się na ograniczonych danych klinicznych - w przypadku utrzymywania się niskiej aktywności choroby szacunku dokonano w oparciu o dane z dwóch badań (dla infliksymabu i golimumabu) i dotyczą one oceny w 24 a nie 36 tygodniu leczenia, co może oznaczać, że uwzględnione oszacowanie jest zbyt optymistyczne.
- w modelu nie uwzględniono możliwości stosowania inhibitorów TNF-alfa w drugiej linii leczenia biologicznego, co umożliwia wnioskowany program lekowy;
- w modelu nie uwzględniono możliwości ponownego włączenia pacjenta do programu lekowego, co stanowi znaczne uproszczenie;
- w modelu nie uwzględniono kryterium dotyczącego przerwania udziału w programie, które związane jest z utratą adekwatnej odpowiedzi stwierdzonej po każdym z kolejnych okresów 12-tygodniowych;

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ przede wszystkim ograniczona wiarygodność danych klinicznych (brak porównania bezpośredniego), na podstawie której przyjęto wniosek o identycznej skuteczności wszystkich inhibitorów TNF-alfa. Decyzja o wykorzystaniu analizy minimalizacji kosztów jest w pełni zasadna jedynie w przypadku wykazania równej skuteczności porównywanych terapii, co nie odnosi się do rozpatrywanej sytuacji.



## **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015 poz. 345.)**

Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących przewagi certolizumabu nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. W związku z zachodzeniem okoliczności opisanych art. 13 ust 3 ustawy o refundacji, wyznaczono cenę leku Cimzia, przy której koszt stosowania certolizumabu nie jest wyższy niż koszt technologii medycznej, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, tzn. golimumabu.

Obliczenia dokonane przy założeniu przyjmowania leków w pełnej dawce przez 24 tygodnie wskazują, że maksymalna urzędowa cena zbytu jednego opakowania leku Cimzia, przy której koszt terapii certolizumabem nie jest wyższy niż koszt terapii golimumabem wynosi [redacted] (cena zbytu netto [redacted]). Jest to cena niższa od ceny wnioskowanej.

Obliczenia uwzględniające współczynniki efektywności, przeprowadzone w horyzoncie analizy (48 tyg.) wskazują na jeszcze niższą cenę: [redacted] (cena zbytu netto [redacted]).

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy NFZ, która – z uwagi na zakładany brak kosztów ponoszonych przez pacjenta - jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika i pacjenta; w 2-letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono koszty leków i ich podania, które uznano za jedyne koszty różnicujące scenariusza istniejącego i nowego.

Przedstawione w analizie wyliczenia wskazują na oszczędności NFZ, zarówno w wariantcie z RSS jak i bez RSS, co jest wynikiem m.in. przyjęcia niezasadnych założeń dotyczących przyszłych udziałów w rynku inhibitorów TNF-alfa. Taki wpływ na budżet wydaje się mało prawdopodobny z uwagi na fakt, że w wariantcie bez RSS certolizumab jest droższy od każdego z komparatorów, dlatego poniżej przedstawiono jedynie wyniki skorygowane przez Agencję.

Oszacowano, że w przypadku braku uwzględnienia RSS wydatki NFZ wzrosną o wartość [redacted] w kolejnym roku. Uwzględniając zaproponowany instrument dzielenia ryzyka oszacowano zmniejszenie wydatków płatnika o wartość [redacted] w kolejnym roku rozpatrywanego horyzontu czasowego. Należy podkreślić, że wyniki zależą przede wszystkim od założeń dotyczących przyszłych udziałów. W przypadku, gdyby udział golimumabu okazał się niższy,

inkrementalne wydatki NFZ zwiększyłyby się. Aby zmniejszyć związaną z tym niepewność wyników potrzebne byłoby zagwarantowanie, by koszt certolizumabu był niższy od kosztu najtańszego z komparatorów, tzn. golimumabu.

#### Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników ma wpływ przede wszystkim:

- arbitralne przyjęcie wartości udziałów leków w kolejnych latach – dotyczy to zarówno scenariusza istniejącego, jak i nowego. Powyższe ograniczenie dotyczyło w szczególności założonego udziału golimumabu, który miałyby rosnąć (od 4% do 23%) w przypadku refundacji certolizumabu lub utrzymywać się na 4% poziomie w przypadku braku jego refundacji, co nie miało uzasadnienia i zaniżało oszacowania wydatków NFZ. W obliczeniach przeprowadzonych przez Agencję błąd ten został zniwelowany, ale brak możliwości precyzyjnego oszacowania przyszłych udziałów inhibitorów TNF-alfa w rozpatrywanej populacji docelowej wpływa na ograniczoną możliwość wnioskowania na podstawie otrzymanych wyników;
- przy oszacowaniu populacji założono stały wzrost liczby pacjentów objętych programem, w którego obliczeniach wykorzystano medianę, a nie średnią nowych uczestników programu w kolejnych latach. Podejście takie w niewielkim stopniu zaniża oszacowaną populację.

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



#### Uwagi do zapisów programu lekowego

Treść zaproponowanego programu lekowego jest identyczna (poza wskazaniem schematu dawkowania certolizumabu pegol obok innych leków stosowanych w programie) z obowiązującym programem lekowym „Leczenie inhibitorami TNF ALFA świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”, w ramach którego finansowane są adalimumab, etanercept, golimumab oraz infliksymab.

Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia zaleca przeprowadzanie okresowych badań skóry, szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia raka skóry, ponieważ u pacjentów otrzymujących leki z grupy antagonistów TNF, włączając certolizumab pegol, zgłaszano występowanie czerniaka oraz raka z komórek Merkla. Odnośnego zapisu brak jest we wnioskowanym programie lekowym.

Natomiast w ramach badań przy kwalifikacji do programu, jak i wykonywanych w ramach monitorowania leczenia, wymienia się bardzo wiele badań, które nie korespondują z kryteriami włączenia i wykluczenia z programu. Badania wykonywane przed włączeniem do programu i związane z monitorowaniem leczenia powinny ściśle korelować i stanowić odzwierciedlenie kryteriów włączenia i wykluczenia z programu oraz kryteriów zakończenia udziału w programie. Powinny też umożliwiać monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia.

Zgodnie z programem lekowym do leczenia kwalifikują się chorzy z niezadawalającą odpowiedzią na co najmniej dwa tradycyjnie stosowane niesteroidowe leki przeciwzapalne, z których każdy

zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 3 miesiące w monoterapii. Tak zdefiniowana populacja jest węższa od wskazania rejestracyjnego, a także odbiega od populacji części badań klinicznych zidentyfikowanych w ramach analizy klinicznej wnioskodawcy.

Wnioskowany program lekowy dopuszcza zastosowanie nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa, ale nie przedstawiono jakichkolwiek dowodów naukowych dotyczących skuteczności certolizumabu pegol w II linii leczenia biologicznego i nie rozpatrywano leczenia sekwencyjnego.

Poproszony o opinię ekspert kliniczny wskazuje, że: „niepotrzebne jest monitorowanie ASPAT i ALAT, wystarczy tylko CRP, a nie dodatkowo jeszcze OB.”

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

Wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej, ponieważ zgodnie z wyliczeniami analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wprowadzenie do refundacji certolizumabu nie wiąże się ze wzrostem kosztów refundacji.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 7 dokumentów dotyczących postępowania w leczeniu ZZSK. Tylko jeden dokument odnosił się do ocenianej technologii medycznej (certolizumab pegol).

*National Horizon Scanning Centre* (NHSC 2011, USA) zaleca bezpośrednio certolizumab pegol jako drugą lub trzecią linię leczenia ZZSK po niepowodzeniu lub nietolerancji co najmniej dwóch NLPZ.

Pozostałe odnalezione rekomendacje odnoszą się ogólnie do inhibitorów TNF-alfa, wskazując, że ich zastosowanie jest możliwe w aktywnej postaci choroby, jednak zalecenia różnią się między sobą:

- *American College of Rheumatology* (ACR 2015, USA) rekomenduje stosowanie leków z grupy inhibitorów TNF-alfa u chorych z aktywną spondyloartropatią osiową pomimo stosowania leków z grupy NLPZ. Z powodu braku dowodów odnośnie lepszej skuteczności lub mniejszej toksyczności któregoś z inhibitorów TNF-alfa, nie wskazano konkretnego leku do zastosowania w pierwszej kolejności;
- *French Society for Rheumatology* (SFR 2014, Francja) zaleca leczenie inhibitorami TNF-alfa u chorych z axSpA po niepowodzeniu leczenia standardowego i przy BASDAI  $\geq 4$  lub ASDAS  $\geq 2.1$ . Jako leki pierwszego wyboru w SpA wskazano NLPZ, a w przypadku przeciwwskazań GKS; u chorych z zapaleniem stawów obwodowych wskazano rozważenie stosowania LMPCh;
- *Assessment of Spondylo Arthritis International Society - European League Against Rheumatism* (ASAS-EULAR 2010, Europa) wskazuje, że leczenie inhibitorami TNF należy zastosować u chorych z dużą aktywnością choroby utrzymującą się pomimo konwencjonalnego leczenia;
- *Spanish Society of Rheumatology* (ESPOGUIA 2010, Hiszpania) rekomenduje leki biologiczne u pacjentów z ZZSK nieodpowiadających na leczenie NLPZ (minimum 2 różne leki z tej grupy podawane przez 3 miesiące i BASDAI  $\geq 4$ ), LMPCh i miejscowe podawanie glikokortykosteroidów. Wskazuje też, że są one zalecane u pacjentów z osiową postacią choroby;
- *Zespół Konsultanta Krajowego z dziedziny Reumatologii* (KK 2008, Polska) donosi, że lekami pierwszego rzutu w terapii ZZSK są NLPZ. Do leczenia blokerami TNF-alfa kwalifikują się chorzy z ustalonym rozpoznaniem ZZSK wg zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich, u których leczenie objawów chorobowych wynikających z zajęcia kręgosłupa lub stawów obwodowych, lub przyczepów ścięgniętych nie przyniosło rezultatów i z utrzymującą się dużą aktywnością choroby i ryzykiem rozwoju jej ciężkiej postaci;

- *British Society for Rheumatology* (BSR 2005, Wielka Brytania) zaleca stosowanie leków biologicznych w ZZSK przy BASDAI  $\geq 4$  punkty oraz bólu kręgosłupa wg skali VAS (ostatni tydzień)  $\geq 4$  cm (oba warunki potwierdzone w odstępie co najmniej 4 tygodni bez zmian w leczeniu) i po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego z pomocą 2 lub więcej NLPZ stosowanych w maksymalnych dawkach przez 4 tygodnie.

Poza tym, w trakcie przygotowywania jest obecnie rekomendacja NICE dotycząca stosowania adalimumabu, certolizumabu pegol, etanerceptu, golimumabu i infliksymabu w ZZSK oraz w SpA bez zmian radiologicznych. Wydany został dokument *Final appraisal determination* (pozytywnie odnoszący się do stosowania wskazanych leków w omawianych wskazaniach), ale nie jest on jeszcze ostateczny.

Odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych dla leku Cimzia w ocenianym wskazaniu:

- *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE 2016, Wielka Brytania)
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH 2015, Kanada)
- *Haute Autorité de Santé* (HAS 2014, Francja)
- *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG 2014, Walia)
- *Scottish Medicines Consortium* (SMC 2014, Szkocja)
- *Therapeutic Goods Administration* (TGA 2014, Australia)

Wszystkie rekomendacje są pozytywne, z czego jedna (CADTH 2015) jest pozytywna z ograniczeniami do przepisywania na podobnych zasadach co biologiczne leki LMPCh refundowane w ZZSK oraz wymogu, by roczny koszt stosowania certolizumabu pegol w terapii ZZSK nie przekraczał rocznego kosztu leczenia ZZSK najtańszym refundowanym biologicznym LMPCh.

Z danych refundacyjnych dostarczonych przez wnioskodawcę wynika, że lek Cimzia jest finansowany ze środków publicznych w 19 na 30 krajów UE i EFTA (brak danych dla Chorwacji), z czego w dwóch o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita* (w Grecji i na Słowacji). W Wielkiej Brytanii oraz Hiszpanii refundacja jest częściowa, a w pozostałych krajach poziom odpłatności pacjenta wynosi 100%. W Danii, Finlandii i Norwegii wymagane jest potwierdzenie leczenia przez specjalistę.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 06.04.2016 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.2896.2015.3.KB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Cimzia (certolizumab pegol), 200mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 2 ampułkostrzykawki w opakowaniu, kod EAN 5909990734894, w ramach programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNF ALFA świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 345), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 53/2016 z dnia 20 czerwca 2016 r. w sprawie oceny leku Cimzia (certolizumab pegol) (EAN: 5909990734894) w ramach programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNF ALFA świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”.

## **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 53/2016 z dnia 20 czerwca 2016 r. w sprawie oceny leku Cimzia (certolizumab pegol) (EAN: 5909990734894) w ramach programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNF ALFA świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”.
2. Raport nr OT.4351.12.2016. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Cimzia w ramach programu lekowego: „Leczenie inhibitorami TNF ALFA świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”; Analiza weryfikacyjna; czerwiec 2016 r.