



## Rekomendacja nr 5/2015

z dnia 26 stycznia 2015 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego  
Cimzia (certolizumab pegol), 200mg, roztwór do wstrzykiwań  
w ampułkostrzykawce, 2 ampułkostrzykawki w opakowaniu,  
w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia  
stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2,  
M07.3) certolizumabem”**

**Prezes Agencji** nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol), roztwór do wstrzykiwań, 2 ampułkostrzykawki à 200 mg, EAN 5909990734894, we wskazaniu: łuszczycowe zapalenie stawów o przebiegu agresywnym, w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) certolizumabem.

### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wyniki dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii oraz porównanie kosztów terapii ŁZS wszystkimi inhibitorami TNF-alfa stwierdza, że certolizumab pegol jest terapią porównywalną pod względem efektywności klinicznej, ale już mniej porównywalną pod względem kosztów terapii.

Wobec powyższego, **Prezes Agencji** rekomenduje ewentualne objęcie refundacją produktu Cimzia (certolizumab pegol), roztwór do wstrzykiwań, 2 ampułkostrzykawki à 200 mg, EAN 5909990734894, w ramach obecnie finansowanego programu „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”.

Przyjęte założenia w analizie ekonomicznej oraz w analizie wpływu na budżet płatnika (wskazana w analizach populacja jest niedoszacowana w porównaniu do populacji publikowanej w protokołach Zespołu Koordynującego) nie odzwierciedlają rzeczywistości płatnika publicznego w Polsce, a w konsekwencji wyniki przedstawione w analizach wnioskodawcy odbiegają od aktualnych warunków finansowania terapii ŁZS. Z uwagi na powyższe, celem ograniczenia ryzyka niedoszacowania różnic w kosztach terapii, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości proponuje się obniżenie kosztu terapii certolizumabem do kosztu najtańszej terapii, ale jednocześnie wyważenie, czy z punktu widzenia systemu



ochrony zdrowia nowa terapia będzie wartością dodaną w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów.

### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Cimzia, roztwór do wstrzykiwań, 2 ampułkostrzykawki 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 nowej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

### Problem zdrowotny

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) manifestuje się przewlekłym zapaleniem stawów obwodowych, kręgosłupa lub przyczepów ścięgniętych przy współistniejącej łuszczycy skóry.

ŁZS jest chorobą niejednorodną pod względem występujących symptomów i przebiegu. Zdarza się, że łuszczycowe zapalenie stawów rozpoczyna się u osób bez skórnych objawów łuszczycy, co stanowi niekiedy problem przy ustalaniu rozpoznania. Jednak w większości przypadków objawy skórne stanowią pierwszy objaw choroby. W różnym stopniu zajmuje układ ruchu i inne narządy, może manifestować się tylko w jednej lokalizacji lub zajmować wiele stawów, może przebiegać z okresami zaostrzeń i remisji, podczas których objawy ustępują całkowicie lub częściowo. [3] Piśmiennictwo wyróżnia 5 postaci ŁZS:

- postać asymetryczną nielicznostawową, w której zwykle zajętych jest mniej niż 5 stawów równocześnie; najczęściej są to stawy palców rąk i stóp z towarzyszącym zapaleniem palców, obraz ten jest zwany „palcami kiełbaskowatymi” (*dactylitis*);
- postać symetryczną wielostawową (najczęstsza), podobną do reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), w której procesem chorobowym objęte są stawy rąk, nadgarstków, skokowe i stawy stóp. W przeciwieństwie do RZS w ŁZS często zajęte są także stawy międzypaliczkowe dalsze, a deformacje stawowe stwierdza się zwykle rzadziej niż w przebiegu RZS;
- postać z zajęciem jedynie stawów międzypaliczkowych dalszych – występuje u 5-10% chorych, częściej u mężczyzn;
- postać osiową z zajęciem stawów kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych – występuje u ok. 5% chorych, częściej u mężczyzn;
- postać okaleczająca – prowadząca do destrukcji stawów (*arthritis mutilans*) – z zajęciem stawów międzypaliczkowych bliższych i dalszych; w postaci tej dochodzi do destrukcji stawów i tworzenia się palców teleskopowych.

ŁZS prócz manifestacji skórnej i stawowej, może zajmować również inne partie ciała, m. in. narząd wzroku i układ krwionośny (stan zapalny naczyń skutkujący przyspieszonym rozwojem miażdżycy oraz częstsze uszkodzenie zastawek, zapalenie aorty i zaburzenia przewodzenia bodźców sercowych). ŁZS jest chorobą autoimmunologiczną, z grupy spondyloartropatii, czyli schorzeń przebiegających ze stanem zapalnym stawów kręgosłupa. Dotychczas nie poznano dokładnej przyczyny choroby. W etiologii ŁZS wskazuje się na dużą rolę antygenu HLA-B27, który stwierdza się u 40-50% chorych. Osoby z predyspozycją genetyczną rozwijają ŁZS prawdopodobnie na skutek nieprawidłowego procesu zapalnego, który zostaje uruchomiony przez dodatkowy bodziec, np. zakażenia wirusowe i bakteryjne, urazy mechaniczne, znaczny stres, niektóre leki i inne substancje chemiczne. [3]

### Rokowanie

ŁZS ma zazwyczaj stosunkowo łagodny charakter, jednak u części pacjentów (ok. 5%) choroba ma przebieg agresywny i prowadzi do dużych deformacji stawów oraz niesprawności. Piśmiennictwo wskazuje, że oczekiwana długość życia u chorych z ciężką postacią łuszczycowego zapalenia stawów jest o kilka lat krótsza w porównaniu z populacją ogólną. Dodatkowo, w związku z postępującym ograniczeniem ruchomości stawów, a czasami nawet niepełnosprawnością na skutek choroby, maleje jakość życia chorych na ŁZS. Dlatego leczenie ma na celu możliwie jak najdłuższe utrzymanie u chorego jak najwyższej jakości życia. W tym celu stosuje się rehabilitację, leczenie farmakologiczne oraz ortopedyczne, a także edukację chorego. [3]

### Szacowana wielkość populacji

Dane epidemiologiczne w dostępnym piśmiennictwie wskazują, że ŁZS występuje u około 5-30% chorych na łuszczycę, którzy stanowią około 2% populacji. Choroba występuje równie często u kobiet i u mężczyzn, jednak ma różny przebieg w zależności od płci. ŁZS rozpoczyna się zazwyczaj między 20. a 50. r.ż., zdarza się również postać młodzieńcza, przeważnie pomiędzy 9. a 12. r. ż.

### **Alternatywna technologia medyczna**

W leczeniu farmakologicznym ŁZS stosuje się przede wszystkim:

- niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) – podaje się je w celu opanowania objawów zapalenia stawów, ale nie wpływają one na zmiany skórne;
- glikokortykosteroidy (GKS) – podaje się je w celu zmniejszenia objawów zapalenia, głównie w postaci wstrzyknięć do wnętrza zajętego stawu;
- leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh), a dokładnie działanie układu odpornościowego: sulfasalazyna, cyklosporyna, azatiopryna, leflunomid oraz metotreksat – ten ostatni jest jednym z najczęściej stosowanych leków w przypadku aktywnego zapalenia stawów, często zmniejsza również zmiany skórne;
- leki biologiczne (inhibitory TNF $\alpha$ ): etanercept, infliksymab, adalimumab, golimumab oraz certolizumab – ich zastosowanie jest ograniczane do ciężkiej postaci choroby, odpornej na inne leki, ich działanie polega na zmniejszaniu objawów zapalenia stawów i w obrębie skóry oraz oczu, prawdopodobnie hamują też niszczenie stawów przez chorobę. [3]

Według aktualnych wytycznych klinicznych oraz opinii ekspertów, w ŁZS o agresywnym przebiegu, czyli gdy chory nie odpowiada lub odpowiada w niezadowalającym stopniu na wdrożone leczenie NLPZ, GKS, czy LMPCh, powinno rozpocząć się leczenie inhibitorami TNF $\alpha$ . Wytyczne kliniczne wskazują także na możliwość zmiany leku w obrębie tej grupy, jeśli występują działania niepożądane lub utrata odpowiedzi.

Wobec powyższego technologiami alternatywnymi dla ocenianej substancji czynnej (certolizumab) będą inne leki z grupy inhibitorów TNF $\alpha$ . W ramach istniejącego programu lekowego: „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) finansowane ze środków publicznych są: etanercept, infliksymab, adalimumab, golimumab.

### **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.

Wnioskowanym warunkiem objęcia refundacją jest stosowanie leku w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) certolizumabem”.

### **Ocena skuteczności 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.*

Skuteczność została oceniona według kryteriów odpowiedzi na leczenie w powszechnie stosowanych skalach dla RZS (kryteria American College of Rheumatology - ARC) lub skalach dedykowanych dla ŁZS (Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria - PsARC, Patient Specific Index - PASI, zwalidowany Health Assessment Questionnaire Disability Index - HAQ-DI). Tylko skala PsARC została zaproponowana w opisie programu lekowego do oceny aktywności choroby i skuteczności stosowanej terapii.

Odpowiedź ARC20 (pierwszorzędowy punkt końcowy w większości badań) oznacza poprawę o przynajmniej 20% w kryteriach zdefiniowanych przez ARC związanych z bolesnością i obrzękiem stawów (kryterium 1 i 2) oraz w przynajmniej 3 kolejnych kryteriach, obejmujących ocenę aktywności choroby przez lekarza i chorego, ocenę dolegliwości bólowych przez chorego, ocenę upośledzenia fizycznego przez chorego, wartości wskaźników zapalenia w morfologii krwi, czy wyniki badań radiograficznych jeśli kontynuowano je powyżej 1 roku (analogicznie definiuje się poprawę ACR50 i ACR70). ACR20 uważa się za minimalną istotną klinicznie odpowiedź, ACR50 przyjęto jako wskaźnik odpowiedzi istotnej klinicznie, zaś ACR70 uważana jest za redukcję choroby zbliżoną do remisji.

W przypadku skali PsARC uznaje się, że pacjent wykazuje odpowiedź, gdy odnotuje się poprawę w dwóch z czterech kryteriów określonych dla tej skali obejmujących bolesność i opuchliznę stawów oraz ogólną ocenę lekarza i pacjenta.

Skala PASI służy do oceny nasilenia zmian łuszczycowych za pomocą wskaźnika uwzględniającego stopień zaczerwienienia, złuszczenia, nacieku zapalnego w poszczególnych obszarach ciała. Wynik zawiera się w przedziale od 0 (brak zmian) do 72 (ciężkie zmiany). Ze skali tej pochodzą współczynniki PASI 50, 75, 90, oznaczające redukcję objawów o odpowiednio 50, 75 i 90%.

Kwestionariusz HAQ-DI służy samoocenie sprawności chorego w czasie ostatniego tygodnia. Kwestionariusz bada 8 różnych sfer codziennej aktywności, z których każda posiada wyszczególnione czynności, oceniane w skali od 0 (brak trudności w wykonywaniu czynności) do 3 (brak możliwości wykonywania czynności). Wynik końcowy będący średnią z wartości uzyskanych w każdej z sekcji wskazuje, że im mniejszy jest uzyskany wynik, tym większa jest sprawność chorego.

Ocenę kliniczną oparto na 1 badaniu porównującym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania certolizumabu (CZP) z placebo w populacji chorych z ŁZS (RAPID-PsA) oraz 7 badaniach porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania komparatorów w porównaniu z placebo (adalimumab - Genovese 2007, ADEPT; etanercept - Mease 2000, Mease 2004; infliksymab - IMPACT, IMPACT 2; golimumab - GO-REVEAL). Wobec braku badań bezpośrednio porównujących interwencje, dokonano porównania pośredniego przez wspólny komparator (placebo).

Badanie dla CZP ocenione zostało jako dobrej jakości (4 pkt w skali Jadad), jakość badań dla komparatorów uwzględnionych w porównaniu zawierały się między 3 a 5 punktów w skali Jadad.

Wskazać należy, że populacja pacjentów uwzględniona we włączonych do analizy badaniach różni się od populacji wnioskowanej do objęcia leczeniem certolizumabem w ramach programu lekowego pod względem liczby leków stosowanych we wcześniejszej terapii (co może wpływać na uzyskiwanie odpowiedzi na leczenie). Wpływ na uzyskane wyniki ma również heterogeniczność badań włączonych do porównania pośredniego wynikająca z różnej wyjściowej charakterystyki pacjentów.

Porównanie certolizumabu względem placebo (w oparciu o analizę post hoc) wskazuje, że w populacji najbardziej zbliżonej do tej, którą objąłby program lekowy (wcześniejsze leczenie LMPCh  $\geq 2$ ), szansa uzyskania minimalnej odpowiedzi klinicznej (ARC20 po 12 tygodniach leczenia) była około 2,6-2,8 krotnie wyższa w grupie pacjentów przyjmujących CZP niż w grupie przyjmującej placebo (RR=2,84 95%CI (1,59; 5,06) dla dawki 200mg i RR=2,55 95%CI (1,40; 4,63) dla dawki 400mg).

Nie można jednoznacznie wskazać, czy nowa terapia wpływa na uzyskanie większego czy mniejszego efektu zdrowotnego w stosunku do terapii alternatywnych. W ramach dokonanych porównań pośrednich wykazano istotną statystycznie przewagę komparatora nad CZP dla następujących punktów końcowych:

a) na korzyść adalimumabu:

- odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 w 12 tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek (200 mg co dwa tygodnie, 400 mg co cztery tygodnie oraz łącznie),
- odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PASI50 w 12 tygodniu dla dawek 400 mg co cztery tygodnie oraz łączonej dawki, a także dla wszystkich analizowanych dawek w 24 tygodniu obserwacji,
- odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PASI75 w 24 tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek;

b) na korzyść etanerceptu:

- odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 (w 12 tygodniu obserwacji dla wszystkich analizowanych dawek),
- odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 (w 12 tygodniu obserwacji dla wszystkich analizowanych dawek);

c) na korzyść infliksymabu:

- odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 (w 12. - 14. - 16. tygodniu obserwacji dla wszystkich analizowanych dawek),
- odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 (w 12. - 14. - 16. tygodniu obserwacji dla wszystkich analizowanych dawek oraz w 24 tygodniu dla dawki 400 mg co cztery tygodnie oraz dawki łączonej),
- odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PsARC (w 12. - 14. - 16. tygodniu obserwacji dla wszystkich analizowanych dawek),
- odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PASI50 (w 12. - 14. - 16. i 24. tygodniu obserwacji dla wszystkich analizowanych dawek),
- odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PASI75 (w 12. - 14. - 16. i 24. tygodniu obserwacji dla wszystkich analizowanych dawek),
- zmiana sprawności chorego oceniana w skali HAQ-DI (w 12. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek) wyrażona w postaci średniej ważonej różnic;

d) na korzyść golimumabu we wszystkich analizowanych dawkach:

- odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 (w 12. – 14. tygodniu obserwacji),
- odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 (w 12. – 14. tygodniu obserwacji),
- odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PsARC (w 12. – 14. tygodniu obserwacji),
- odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PASI50 (w 12. – 14. i 24. tygodniu obserwacji),
- odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PASI75 (w 12. – 14. i 24. tygodniu obserwacji).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy CZP a komparatorami dla następujących punktów końcowych:

a) porównanie z adalimumabem:

- odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 (w 12. i 24. tygodniu obserwacji dla wszystkich analizowanych dawek),
- odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 (w 24. tygodniu obserwacji dla wszystkich analizowanych dawek),
- odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 (w 12. i 24. tygodniu obserwacji dla wszystkich analizowanych dawek),
- odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PsARC (w 12. i 24. tygodniu obserwacji dla wszystkich analizowanych dawek),
- odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PASI50 (w 12. tygodniu obserwacji dla dawki 200 mg co dwa tygodnie),
- odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PASI75 (w 12. tygodniu obserwacji dla wszystkich analizowanych dawek),
- odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PASI90 (w 12. i 24. tygodniu obserwacji dla wszystkich analizowanych dawek),
- zmiana sprawności chorego oceniana w skali HAQ-DI (w 12 i 24 tygodniu obserwacji dla wszystkich analizowanych dawek).

b) porównanie z etanerceptem:

- odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 (w 24. tygodniu obserwacji),
- odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 (w 12. i 24 tygodniu obserwacji),
- odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PsARC (w 12. i 24. tygodniu obserwacji),
- odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PASI50 (w 12. i 24. tygodniu obserwacji),
- odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PASI75 (w 12. i 24. tygodniu obserwacji),
- zmiana sprawności chorego oceniana w skali HAQ-DI (w 12. i 24. tygodniu obserwacji).

c) porównanie z infliksymabem:

- odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 (w 24. tygodniu obserwacji dla wszystkich analizowanych dawek),
- odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 (w 24. tygodniu obserwacji dla dawki 200 mg co dwa tygodnie ),

- odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 (w 12. - 14. - 16. i 24. tygodniu obserwacji dla wszystkich analizowanych dawek),
- odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PsARC (w 24. tygodniu obserwacji dla wszystkich analizowanych dawek),
- odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PASI90 (w 12. - 14. - 16. i 24. tygodniu obserwacji dla wszystkich analizowanych dawek).

d) porównanie z golimumabem:

- odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 (w 24. tygodniu obserwacji),
- odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 (w 24. tygodniu obserwacji),
- odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 (w 12. - 14. tygodniu i 24 tygodniu obserwacji),
- odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PsARC (w 24. tygodniu obserwacji),
- odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PASI90 (w 12. - 14. i 24. tygodniu obserwacji),
- zmiana sprawności chorego oceniana w skali HAQ-DI (w 12 i 24. tygodniu obserwacji).

W ramach analizy bezpieczeństwa wykazano istotną statystycznie przewagę komparatora nad certolizumabem:

a) porównanie z adalimumabem:

- ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych łącznie w grupie otrzymującej CZP we wszystkich dawkach (200 mg, 400 mg i łącznie) było około 1,5-krotnie wyższe niż w grupie adalimumabu (odpowiednio: RR=1,51 95%CI (1,08; 2,10); RR=1,57 95%CI (1,13; 2,18); RR=1,54 95%CI (1,12; 2,12)).

b) porównanie z etanerceptem:

- ryzyko wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych w grupie otrzymującej CZP w dawce 400mg i łącznie było około dwukrotnie wyższe w porównaniu do grupy otrzymującej etanercept (odpowiednio: RR=2,02 95%CI (1,00; 4,08); RR=2,00 95%CI (1,02; 3,93)).

c) porównanie z golimumabem:

- ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych w grupie otrzymującej CZP w dawce 400 mg i łącznie było około sześciokrotnie wyższe w porównaniu do grupy otrzymującej golimumab (odpowiednio: RR=6,61 95%CI (1,31; 33,28); RR=5,27 95%CI (1,08; 25,73)).

W ramach analizy bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem a dostępnymi komparatorami dla następujących punktów końcowych:

- częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych,
- częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem,
- częstość występowania infekcji ogółem,
- częstość występowania poważnych infekcji (ang. serious infections),
- częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych;

- częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych dla dawki CZP 200 mg względem etanerceptu;
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem,
- częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych dla dawki CZP 200 mg względem golimumabu.

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.

### Skuteczność praktyczna

W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono wyników badań odnoszących się do skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka, w której zaproponował,

### **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 119 577 zł (3 x 39 859 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.*

Przy porównaniu opłacalności terapii certolizumabem pegol w porównaniu do terapii adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem i golimumabem wykorzystano technikę minimalizacji kosztów, której wybór był zasadny biorąc pod uwagę brak różnic w skuteczności i bezpieczeństwie terapii. Oceny kosztów dokonano z perspektywy płatnika publicznego, która w przypadku leków stosowanych w ramach programów lekowych jest zgodnie z ustawą o refundacji - tożsama



z perspektywą wspólną płatnika publicznego i pacjenta (pacjent nie ponosi żadnych kosztów za stosowane leczenie).

Przy założeniu 2-letniego horyzontu czasowego, dyskontowania kosztów, kosztów podania leku i kosztów hospitalizacji związanej z podaniem terapii dożylniej oraz przy uwzględnieniu wyliczonej na podstawie porównań z placebo utraty odpowiedzi na leczenie w analizach wnioskodawcy uzyskano wyniki, które wskazują, że certolizumab pegol jest droższy od wszystkich dostępnych terapii:



Agencja (na podstawie ceny certolizumabu pegol oraz cen innych inhibitorów TNF alfa) dokonała własnych obliczeń opłacalności terapii certolizumabem w porównaniu do innych terapii w 12- i 24-tygodniowym horyzoncie czasowym, ponieważ decyzja dotycząca wyboru terapii na pierwsze 12 tygodni obliguje płatnika do jej sfinansowania, a 24-tygodniowy horyzont jest zgodny z czasem obserwacji w badaniu klinicznym. Pominięto koszty związane z warunkami realizacji świadczenia, ponieważ z punktu widzenia płatnika publicznego nie są to koszty różniące (płatnik nie może wpływać na decyzję o przyjęciu pacjenta w warunkach ambulatoryjnych czy szpitalnych, więc założono, że decyzje te nie będą uzależnione od stosowanego leku). Uzyskane wyniki wskazują, że koszt terapii certolizumabem pegol jest wyższy od kosztów wszystkich pozostałych terapii:



Jeśli na uzyskane wyniki nałoży się odsetek utraty pacjentów na poziomie proponowanym przez wnioskodawcę w 12 tygodniu leczenia i w 24 tygodniu leczenia, to uzyskuje się wyniki (różnice w kosztach terapii) identyczne jak w analizie wnioskodawcy. Co wskazuje, że w/w założenia (dotyczące horyzontu czasowego, dyskontowania, kosztów podania leków i hospitalizacji) nie wpływają na różnice w kosztach terapii.

Jednocześnie podkreślić należy, że założenie o utracie pacjentów z leczenia oparte na metaanalizie badań dla różnych terapii interferonami TNF-alfa względem placebo nie odzwierciedla rzeczywistej praktyki klinicznej oraz rzeczywistości płatnika publicznego, ponieważ decyzja kliniczna dotycząca terapii pacjenta z ŁZS nie będzie polegać na wyborze między leczeniem placebo a inhibitorem TNF-alfa, a raczej przed wyborem leczenia między jednym inhibitorem TNF-alfa a drugim (trzecim, czwartym i ewentualnie piątym), a zgodnie z wynikami oceny skuteczności i bezpieczeństwa, która wskazuje na brak różnic, każda z proponowanych terapii powinna zapewniać porównywalny stopień odpowiedzi na leczenie. Zatem założenie to może być pominięte, a jako podstawowy czynnik różnicujący koszty terapii należy wskazywać cenę terapii. Wyniki Agencji dla wariantu uwzględniającego proponowany RSS wskazują, że koszt terapii certolizumabem jest niższy od kosztu terapii adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem, ale nadal pozostaje droższy od terapii golimumabem.

**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. nr 122, poz.696 z późn. zm.)**

Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących przewagi przedmiotowego leku 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, obliczono progową cenę zbytu netto dla 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. Obliczenia przeprowadzone dla komparatorów wskazują, że najkorzystniejszy współczynnik, o którym mowa powyżej, osiągnął golimumab i wynosił on 82 tys. PLN (przy [redacted] PLN bez RSS i [redacted] PLN z RSS dla certolizumabu). Wobec powyższego maksymalna cena zbytu netto certolizumabu, przy której koszt terapii certolizumabem nie jest wyższy niż koszt terapii golimumabem wynosi [redacted] PLN.

**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.*

Przedstawione w analizie wnioskodawcy założenia dotyczące horyzontu czasowego oraz perspektywy analizy uznano za prawidłowe. Zastrzeżenia Agencji co do odzwierciedlenia rzeczywistych warunków realizacji programu lekowego oraz rzeczywistości płatnika publicznego budzą założenia dotyczące populacji oraz przyjęte arbitralnie założenia dotyczące udziałów w rynku poszczególnych terapii (szczególnie w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym). Wskazać należy, że liczba pacjentów jest niedoszacowana (liczba pacjentów leczonych w aktualnym programie na koniec listopada 2014 r. wyniosła 978 pacjentów, a wg scenariusza najbardziej prawdopodobnego w analizie wnioskodawcy w pierwszym miesiącu wg prognozy styczeń 2015 w programie miałyby być leczonych około 651 pacjentów). W kwestii założenia o wyrównaniu udziałów w rynku, wskazać należy, że wg danych NFZ nadal niewielki odsetek pacjentów zmienia terapię w ciągu miesiąca, a populacja będąca w remisji (aktualnie ok. 10% osób) nie powinna wpłynąć na tak znaczącą zmianę udziałów w rynku.

Wobec powyższego w przypadku terapii ŁZS najbardziej istotne jest jednak porównanie kosztów jednostkowych terapii oraz monitorowanie całkowitego wpływu na budżet wszystkich terapii stosowanych w leczeniu ŁZS, gdyż wybór między jedną terapią a kolejną może wpływać na różnice w kosztach terapii pojedynczego pacjenta, ale przy porównywalnych kosztach terapii, to nie wybór inhibitoru TNF-alfa, a łączne stosowanie wszystkich inhibitorów TNF-alfa będzie wpływać na całkowite wydatki z budżetu płatnika.

## Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



## Uwagi do zapisów programu lekowego

Należy zauważyć, że w załączonym opisie programu lekowego dla certolizumabu:

- w kryteriach włączenia nie uwzględnia kryteriów dermatologicznych przy ocenie aktywności i ciężkości choroby, które są ujęte w istniejącym programie lekowym „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”;
- proponuje się objęcie leczeniem pacjentów z dominującym zapaleniem ścięgien, a pomija się populację z dominującym zapaleniem stawów osiowych (czyli grupę pacjentów, którzy mogą być leczeni w aktualnie realizowanym w/w programie lekowym);
- czas trwania leczenia wynosi 18 miesięcy (co nie wynika z przedstawionych badań) i jest inny niż czas trwania leczenia w aktualnie realizowanym w/w programie lekowym.

Wobec powyższego, odrębna realizacja programu lekowego dla certolizumabu pegol będzie różnicować populację leczoną w ramach ocenianego programu względem programu aktualnie realizowanego.

## Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

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

Odnaleziono 9 dokumentów wyznaczających aktualne standardy postępowania w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów.

Tylko jeden z nich (MAYO 2014, najnowszy spośród odnalezionych) zaleca bezpośrednio stosowanie certolizumabu pośród innych inhibitorów TNF $\alpha$ , jako leków mogących zmniejszyć ból, poranną sztywność i nadwrażliwość lub obrzęk stawów. Część wytycznych wskazuje na podobną skuteczność inhibitorów TNF $\alpha$  (infliksymab, etanercept, adalimumab, golimumab) w leczeniu ŁZS (British Society for Rheumatology i Brazilian Society of Rheumatology).

Odnalezione wytyczne (polskie, pt. „Spondyloartropatie. Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego” z 2012 oraz wydane przez: Polskie Towarzystwo Dermatologiczne - PTD 2010, Brazilian Society of Rheumatology 2013, European League Against Rheumatism - EULAR 2012, British Society for Rheumatology - BSR 2012, American Academy of Dermatology - AAD 2011, Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN 2010 i Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis / Spanish Society of Rheumatology - GRAPPA 2009/ SSR (ESPOGUIA) 2010) wskazują na postępowanie, które znajdują odzwierciedlenie w aktualnie realizowanym programie lekowym, tj.:

- zalecają stosowanie leków biologicznych (inhibitory TNF $\alpha$ ) tylko u pacjentów z aktywną postacią choroby, u których nie uzyskano wystarczającej poprawy po zastosowaniu leków modyfikujących przebieg choroby
- wyszczególniają (niektóre wytyczne) liczbę wcześniejszych LMPCh: EULAR, GRAPPA/SSR i BSR (przy niekorzystnych czynnikach rokowniczych) wskazują, że powinien to być co najmniej jeden, PTD i SIGN sugerują co najmniej dwa LMPCh przed zakwalifikowaniem pacjenta do leczenia inhibitorami TNF $\alpha$ ;
- wskazują, że leczenie inhibitorem TNF $\alpha$  można rozważyć u chorych z aktywnym zapaleniem przyczepów ścięgniastych i/lub dactylitis i nieadekwatną odpowiedzią na leczenie NLPZ, lub miejscowe wstrzyknięcia GKS oraz u chorych z dominującą postacią osiową choroby o dużej aktywności i gdy nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na leczenie NLPZ.
- zalecają rozważenie zamiany jednego inhibitora TNF $\alpha$  na inny w przypadku nietolerancji, lub nieadekwatnej odpowiedzi.

Odnaleziono 2 aktualne rekomendacje refundacyjne, z czego obie były pozytywne z ograniczeniem (Scottish Medicines Consortium - SMC 2014; All Wales Medicines Strategy Group - AWMSG 2014). Zgodnie z nimi certolizumab pegol (Cimzia) jest zalecany w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów u dorosłych, w skojarzeniu z metotreksatem, lub w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu, wyłącznie u pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi na próbę leczenia oddzielnie, lub skojarzeniu z co najmniej dwoma kursami LMPCh. Lek zgodnie z rekomendacjami może być finansowany wyłącznie przy zastosowaniu mechanizmu obniżającego koszt terapii (Patient Access Scheme), lub przy uzyskaniu takiej samej lub niższej ceny leku jak w wyniku zastosowania tego mechanizmu.

Z danych refundacyjnych dostarczonych przez wnioskodawcę wynika, że

- produkt leczniczy Cimzia (certolizumab) jest finansowany w 7 na 30 krajów UE i EFTA (nie zostały podane dane dla Chorwacji);
- poziom refundacji w innych krajach wynosi 100%;
- w Danii i Norwegii wymagane jest potwierdzenie leczenia przez specjalistę;
- instrument podziału ryzyka jest stosowany w Wielkiej Brytanii;
- spośród krajów o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita lek jest finansowany w Grecji.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 18.11.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-4610-805(1)/KB/14, 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, EAN 5909990734894, w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, 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. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 6/2015 z dnia 26 stycznia 2015 r. w sprawie oceny leku Cimzia (certolizumab pegol) (EAN: 5909990734894) we wskazaniu: łuszczykowe zapalenie stawów o przebiegu agresywnym

## Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 6/2015 z dnia 26 stycznia 2015 r. w sprawie oceny leku Cimzia (certolizumab pegol) (EAN: 5909990734894) we wskazaniu: łuszczycowe zapalenie stawów o przebiegu agresywnym
2. Raport nr AOTM-OT-4351-36/2014. Wniosek o objęcie refundacją leku Cimzia (certolizumab pegol) w ramach programu lekowego: „LECZENIE ŁUSZCZYCOWEGO ZAPALENIA STAWÓW O PRZEBIEGU AGRESYWNYM (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) CERTOLIZUMABEM” Analiza weryfikacyjna.
3. Z. Guła, M. Korkosz, Łuszczycowe zapalenie stawów, Medycyna Praktyczna, <http://reumatologia.mp.pl/choroby/63744,uszczycowe-zapalenie-stawow>, data dostępu: 21.01.2015