



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 71/2012 z dnia 10 września 2012 r.
w sprawie zasadności finansowania leku Cimzia (certolizumab pegol)
we wskazaniu: leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o
przebiegu agresywnym

Rada uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) w leczeniu agresywnego, reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, u których mimo leczenia po 6 miesiącach pełnymi dawkami dwu syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby, w tym metotreksatem nie uzyskano remisji. Leczenie należy przerwać, jeśli po 3 miesiącach nie ma wstępnej poprawy (zmniejszenie DAS28 o 1,2) lub jeśli po 6 miesiącach nie uzyskano niskiej aktywności/remisji choroby o kolejne 1,2. Z kolei u pacjentów odpowiadających wyraźnie na leczenie terapia powinna być kontynuowana przez kolejny jeden rok, z monitorowaniem odpowiedzi co 90 dni. Sugerowany poziom odpłatności dla pacjentów: bezpłatnie.

Lek powinien być wprowadzony do istniejącego programu wielolekowego dla adalimumabu, etanerceptu i infliksimabu, ale jego cena nie powinna być wyższa od tych leków.

Rada

[Redacted] proponuje obniżenie ceny leku do poziomu cen obecnie stosowanych leków anty-TNF.

Lek powinien być wprowadzony do refundacji na okres 2 lat i po tym okresie powinno się przeanalizować jego skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo przy długoczasowym podawaniu.

Uzasadnienie

Produkt leczniczy Cimzia (certolizumab pegol) należy do grupy inhibitorów TNF-alfa nowej generacji, co daje nową opcję terapeutyczną, szczególnie u chorych nietolerujących metotreksatu. Z drugiej strony lek nie jest istotnie skuteczniejszy od dotychczasowych inhibitorów i brak jest pewnych danych na temat długoterminowego bezpieczeństwa. Jednak zdaniem ekspertów powinien wejść do zestawu leków refundowanych w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów. Podawany podskórnie 2 razy w miesiącu stanowi dogodną do stosowania postać leku.



Przedmiot wniosku

Przedmiotem rozpatrywanego wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) 200mg/ml, 2 ampułkostrzykawki, EAN 5909990734894 w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) certolizumabem pegol”. Do wniosku dołączono roboczy projekt programu lekowego.

Problem zdrowotny

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS, gościec) jest przewlekłą chorobą układową tkanki łącznej o podłożu autoimmunologicznym, charakteryzującą się nieswoistym zapaleniem symetrycznym stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych, prowadzącą do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci. Częstość występowania RZS wynosi 0,3-2,0%, najczęściej przyjmuje się chorobowość na poziomie 1,0%. Szczyt zachorowalności przypada na 4. i 5. dekadę życia. Kobiety chorują 3 razy częściej niż mężczyźni. RZS jest chorobą nieuleczalną, postępującą, w leczeniu której dąży się do uzyskania i utrzymania jak najdłuższej remisji, a co z tym związane – poprawy jakości życia. Szacuje się że ok. 50% chorych po 5 latach traci zdolność do pracy, a po 10 latach liczba ta wzrasta do 100%.

Leczenie pacjentów z RZS obejmuje farmakoterapię, rehabilitację ruchową oraz, w wybranych przypadkach, interwencję chirurgiczną. W doborze terapii uwzględniany jest m.in. stopień zaawansowania choroby, jej aktywność, obecność chorób towarzyszących oraz wcześniej stosowane leczenie. Podstawowymi lekami stosowanymi w leczeniu RZS są leki modyfikujące przebieg choroby (DMARDs) w tym tzw. klasyczne leki modyfikujące (DMARD, cDMARD - metotreksat, leflunomid, sulfasalazynę, leki przeciwmalaryczne i sole złota) oraz biologiczne leki modyfikujące (bDMARD – w tym inhibitory TNF-alfa, jak etanercept, adalimumab, infliksymab i rozpatrywany lek – certolizumab oraz inne, jak rytuksymab, tocilizumab, abatacept i anakinra). Ponadto pomocniczo stosuje się leki przeciwzapalne z grupy NLPZ oraz krótko, w najmniejszych skutecznych dawkach i w połączeniu z DMARD – glikokortykosteroidy.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Substancją czynną produktu leczniczego Cimzia jest certolizumab pegol - rekombinowany, humanizowany fragment Fab przeciwciała przeciwko TNF alfa sprzężony z PEGiem (glikolem polietylenowym), dzięki czemu wydłużeniu ulega okres jego półtrwania w organizmie oraz AUC w porównaniu z cząstką niepegylowaną – do 8,5 – 10,5 dni w czasie regularnego podawania.

Produkt Cimzia został dopuszczony do obrotu w 2009 r. i w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany u dorosłych pacjentów w leczeniu czynnego RZS o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, jeśli odpowiedź na DMARDs, w tym na metotreksat, jest niewystarczająca. Produkt Cimzia można stosować w monoterapii w przypadku, gdy metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.

Alternatywne technologie medyczne

W analizie wnioskodawcy jako komparatory dla certolizumabu pegol wskazano 3 inne leki z grupy inhibitorów TNFalfa: adalimumab, etanercept oraz infliksymab. Wszystkie są obecnie stosowane i finansowane ze środków publicznych w I i II linii leczenia RZS o agresywnym przebiegu. Wybór komparatorów, w świetle wytycznych praktyki klinicznej, stanowisk eksperckich oraz sytuacji refundacyjnej w Polsce, Agencja uznała za zasadny.

Adalimumab, etanercept i infliksymab są obecnie refundowane w ramach odrębnych grup limitowych, odpowiednio: 1050.1, blokery TNF – adalimumab; 1050.2, blokery TNF – etanercept oraz 1050.3, blokery TNF – infliksimab.

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących certolizumab pegol (CZP) z adalimumabem (ADA), infliksymabem (INF) i etanerceptem (ETN), a jedynie z placebo (PLC). Z tego względu wnioskodawca w pierwszej

kolejności przeprowadził ocenę poszczególnych substancji na podstawie dostępnych badań, w których były porównywane do placebo, a następnie – porównania pośrednie między CZP a poszczególnymi komparatorami poprzez wspólny komparator (placebo).

Z uwagi na brak wystarczających dowodów naukowych, które pozwalały na przeprowadzenie wnioskowania o efektywności klinicznej CZP i pozostałych bDMARD w populacji docelowej zgodnej z zapisem Programów Lekowych – niepowodzenie w leczeniu co najmniej dwoma tradycyjnymi DMARD, w tym metotreksatem – do analizy klinicznej wnioskodawca włączył badania, które uwzględniały dorosłych pacjentów z RZS po niepowodzeniu terapii co najmniej jednym cDMARD, bez względu na rodzaj otrzymywanego wcześniej preparatu. Ponadto, nie odnaleziono badań oceniających zastosowanie CZP ani adalimumabu, infliksimabu i etanerceptu w terapii II linii agresywnego RZS, które to zastosowanie przewidziane jest zapisami proponowanego Programu Lekowego dla CZP, jak i już istniejącego Programu dla adalimumabu, infliksimabu i etanerceptu. Odnaleziono natomiast badania, w których oceniano wskazane leki biologiczne w I linii leczenia biologicznego.

Ostatecznie, do analizy klinicznej wnioskodawca włączył dwa duże, podwójnie zaślepienie badania kliniczne z randomizacją, III fazy RAPID1 i RAPID2. Były to badania, w których oceniano CZP w porównaniu z placebo i wszystkie grupy dostawały równocześnie metotreksat. Łącznie, w obu badaniach udział wzięło 965 pacjentów z agresywną postacią RZS otrzymujących CZP w schemacie 400 mg s.c. w 0, 2, 4 tyg., a następnie 200 mg co 2 tygodnie lub PLC, a więc tak, jak pozwala ChPL. Okres obserwacji w badaniu RAPID1 i RAPID2 wynosił odpowiednio 52 tygodnie i 24 tygodnie.

Badania RAPID1 i RAPID2 były badaniami rejestracyjnymi, typu *pivotal, superiority*. We wszystkich badaniach pierwszorzędowym punktem końcowym był wskaźnik ACR20 w 24 tygodniu leczenia. Badanie RAPID1 oceniało także dodatkowy pierwszorzędowy punkt końcowy – zmianę względem pomiaru wejściowego dla mTSS w 52 tyg. w celu określenia stopnia destrukcji stawów. Analizy statystyczne prowadzono w populacji ITT. W opinii Agencji, najistotniejszym ograniczeniem przy wnioskowaniu o efektywności klinicznej CZP jest specyficzna konstrukcja badań RAPID1 oraz RAPID2 – w obu pacjenci poddawani byli obowiązkowej ewaluacji odpowiedzi na leczenie mierzonej jako wynik ACR20 w 12 oraz 14 tyg. i pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie, byli wykluczani z badania w 16 tyg., z możliwością kontynuacji terapii CZP w ramach badania otwartego, gdzie podawano im większą dawkę podtrzymującą CZP – 400 mg co 2 tygodnie (niezarejestrowaną). Pacjenci, którzy zdecydowali się na wzięcie udziału w badaniu otwartym, nie byli poddawani dalszej ocenie w zakresie bezpieczeństwa. Ponieważ odsetek pacjentów wykluczonych z powodu braku skuteczności terapii w 16 tyg. był większy w grupie PLC niż w grupie CZP, pacjenci z tego ramienia cechowali się krótszą ekspozycją na leczenie, a co za tym idzie również krótszym okresem gromadzenia danych dla skuteczności i bezpieczeństwa: jak wskazują publikacje, w 16 tygodniu z badań RAPID1 oraz RAPID2 wycofano odpowiednio po ok. 63% i 80% pacjentów z grupy PLC, w czasie gdy z grupy CZP – po ok. 20%. To może wpływać na kierunek wnioskowania zarówno w porównaniu bezpośrednim, jak i pośrednim z innymi inhibitorami TNF- α : przeszacowanie wyników na korzyść CZP w aspekcie skuteczności oraz na jego niekorzyść w aspekcie bezpieczeństwa.

Wyniki skuteczności CZP vs PLC

Dla poszczególnych parametrów skuteczności wnioskodawca przedstawił wyniki w rozbiciu na 12, 24 i 52 tydzień obserwacji. Uzyskano następujące wyniki:

- ACR20 – w badaniu RAPID1 w poszczególnych okresach obserwacji liczba pacjentów z ACR20 była istotnie statystycznie większa w grupie CZP niż w grupie PLC ($p < 0,001$ w każdym przypadku). Ostatecznie w 52 tyg. w grupie CZP stwierdzono 53% pacjentów z ACR20 vs 13% w grupie PLC [RB=4,07; NNT=2,49]. W badaniu RAPID2 w poszczególnych okresach obserwacji liczba pacjentów z ACR20 była również istotnie statystycznie większa w grupie CZP niż w grupie PLC ($p < 0,001$ w każdym przypadku). Ostatecznie w 24 tyg. w grupie CZP stwierdzono 57% pacjentów z ACR20 vs 9% w grupie PLC [RB=6,62; NNT=2,06].
- ACR50 – w badaniu RAPID1 w poszczególnych okresach obserwacji liczba pacjentów z ACR50 była istotnie statystycznie większa w grupie CZP niż w grupie PLC ($p < 0,001$ w każdym

przypadku). Ostatecznie w 52 tyg. w grupie CZP stwierdzono 38% pacjentów z ACR50 vs 8% w grupie PLC [RB=5,10; NNT=3,24]. W badaniu RAPID2 w poszczególnych okresach obserwacji liczba pacjentów z ACR50 była również istotnie statystycznie większa w grupie CZP niż w grupie PLC ($p < 0,001$ w każdym przypadku). Ostatecznie w 24 tyg. w grupie CZP stwierdzono 33% pacjentów z ACR50 vs 3% w grupie PLC [RB=10,33; NNT=3,40].

- ACR70 – w badaniu RAPID1 w poszczególnych okresach obserwacji liczba pacjentów z ACR70 była istotnie statystycznie większa w grupie CZP niż w grupie PLC ($p < 0,001$ w każdym przypadku). Ostatecznie w 52 tyg. w grupie CZP stwierdzono 22% pacjentów z ACR70 vs 4% w grupie PLC [RB=6,22; NNT=5,45]. W badaniu RAPID2 nie podano informacji na temat istotności statystycznej różnicy liczb pacjentów z ACR70 po 12 tygodniach obserwacji (jakkolwiek z zakresu przedziału ufności dla RB i RD wynika, że wynik był istotny statystycznie na korzyść CZP), natomiast po 24 tygodniach odsetek pacjentów z ACR70 był istotnie statystycznie większy w grupie CZP niż w grupie PLC (16% vs 1%, $p \leq 0,01$) [RB=20,13; NNT=6,64].
- Komponenty ACR – w obu badaniach wszystkie analizowane komponenty ACR uległy istotnej poprawie w grupie CZP vs PLC, szczególnie liczba tkliwych stawów i liczba obrzękniętych stawów (drugorzędowe punkty końcowe w obu badaniach) była istotnie statystycznie mniejsza w grupie CZP niż w grupie PLC (zmiana względem pomiaru wejściowego).
- mTTS – zmiany radiologiczne w obrazie stawów rąk i stóp (pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu RAPID1 w 52 tyg.) – w badaniu RAPID1 zarówno po 24, jak i po 52 tygodniach raportowano mniejszą średnią zmianę mTSS względem wartości wejściowej w grupie CZP w porównaniu do PLC i wynik był w obu przypadkach istotny statystycznie. Zatem CZP istotnie statystycznie bardziej hamował progresję choroby w obszarze stawów rąk i stóp w porównaniu do PLC i w 52 tygodniu badania średnia zmiana w mTSS u pacjentów z grupy CZP wynosiła 0,4, a u pacjentów z grupy PLC 2,80, MD=-2,40, $p < 0,001$. W badaniu RAPID2 uzyskano również wynik istotny statystycznie na korzyść CZP – w 24 tygodniu badania w grupie CZP zmiana mTSS wynosiła 0,20, a w grupie PLC 1,20, MD=-1,00, $p \leq 0,01$.
- Remisja choroby zgodnie z DAS28 – uzyskanie remisji choroby wg DAS28, definiowanej jako wynik $DAS28 < 2,6$, oceniano tylko w badaniu RAPID2 – po 24 tygodniach obserwacji wartość $DAS28 < 2,6$ w grupie CZP uzyskało więcej pacjentów niż w grupie PLC i wynik był na granicy istotności statystycznej (9% vs <1%, RB=11,87, NNT=11,68, $p \leq 0,05$).
- Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności – w badaniu RAPID1 po 16 tygodniach z grupy PLC wycofano istotnie statystycznie więcej pacjentów niż z grupy CZP [63% vs 21%; RR=0,34; NNH=2,40; $p < 0,05$]. Po 52 tygodniach wynik nadal był istotny statystycznie na niekorzyść PLC względem CZP [71% vs 25%; RR=0,35; NNH=2,18; $p < 0,05$]. W badaniu RAPID2 po 16 tygodniach z grupy PLC wycofano również istotnie statystycznie więcej pacjentów niż z grupy CZP [80% vs 20%; RR=0,25; NNH=1,68; $p < 0,05$]. Po 24 tygodniach wynik nadal był istotny statystycznie na niekorzyść PLC względem CZP [84% vs 22%; RR=0,26; NNH=1,61; $p < 0,05$].
- Wyniki skuteczności klinicznej raportowane przez pacjenta – w obu badaniach liczne parametry dotyczące oceny stanu zdrowia w czasie stosowania obu porównywanych interwencji oceniane były przez pacjentów z zastosowaniem odpowiednich kwestionariuszy lub skal. Wszystkie stanowiły drugorzędowe punkty końcowe. Wykazano istotną statystycznie przewagę CZP nad PLC dla takich parametrów, jak ocena funkcjonalności fizycznej w skali HQA-DI, jakość życia zależna od zdrowia mierzona w skali SF-36, ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta (PtGA), zmęczenie w skali FAS i ból reumatyczny w skali VAS, m.in. w minimalnej istotnej klinicznie różnicy (MCID) między pomiarem wejściowym a wyjściowym.

Wyniki porównań pośrednich CZP vs ADA, CZP vs ETN, CZP vs INF

Wnioskodawca przeprowadził porównania pośrednie badań nad CZP poprzez wspólny komparator – PLC – z badaniami nad ADA, ETN oraz INF. Do ich wyników należy jednak podchodzić z ostrożnością –

jak każde porównania pośrednie niosą ze sobą ryzyko wypaczenia wyników (pacjenci nie podlegają ocenie wg jednolitych zasad tego samego badania klinicznego). Ponadto badania nad ADA, ETN i INF często charakteryzowały się włączaniem pacjentów z dłuższym stażem chorobowym, czyli dłuższą średnią lub medianą trwania RZS przed włączeniem do badań, w porównaniu do badań nad CZP: w dwóch badaniach nad ADA na cztery włączone różnica względem badań nad CZP była nawet dwukrotna, podobnie jak w jednym z trzech badań nad ETN, w odniesieniu do INF pacjenci właściwie we wszystkich włączonych badaniach dłużej chorowali od pacjentów włączonych do badań nad CZP – średnio od 1 roku do 3 lat. Zatem leczenie za pomocą ADA, ETN i INF w takich populacjach mogło być mniej skuteczne niż w populacji takiej, jaka była włączona do badań nad CZP, co może prowadzić do przeszacowania wyników skuteczności na korzyść CZP w porównaniach pośrednich, szczególnie gdy weźmie się pod uwagę specyficzną konstrukcję badań nad CZP – obligatoryjne usuwanie z badań pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie do 16 tygodnia. Dodatkowym ograniczeniem interpretacyjnym jest fakt włączania do porównań stosunkowo wielu badań nad ADA, ETN i INF, które nie były prowadzone na rasie kaukaskiej, a na populacjach azjatyckich, lub które rekrutowały stosunkowo niewielu pacjentów. W stosunkowo wielu publikacjach pomijano także wiele istotnych informacji, np. odnoszących się do metodyki prowadzenia opisywanych badań, długości trwania choroby, liczby przyjmowanych DMARD.

W porównaniach pośrednich wykonanych przez wnioskodawcę uzyskano wyniki na korzyść CZP w porównaniu z komparatorami w zakresie: ACR20 (vs ADA, po 3 mies. obserwacji, vs ETN po 12 mies. obserwacji, vs INF po 6 mies. obserwacji), ACR50 (vs ETN, po 12 mies. obserwacji, vs INF po 6 mies. obserwacji), ACR70 (vs ETN po 6 mies. obserwacji, vs INF po 6 mies. obserwacji), klinicznie istotnej odpowiedzi w HAQ-DI (vs ETN 12 mies. obserwacji) oraz bezwzględnej zmiany wskaźnika DAS28 (vs INF, po 6 mies. obserwacji).

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca nie przedstawił badań dokumentujących praktyczną skuteczność certolizumabu pegol.

Bezpieczeństwo stosowania

Badanie RAPID1, które trwało dłużej i do którego włączono więcej pacjentów niż do badania RAPID2, w odniesieniu do pewnych wyników bezpieczeństwa wykazywało istotność statystyczną na niekorzyść CZP w porównaniu do PLC. Sytuacja taka nie miała miejsca w badaniu RAPID2 (wyniki były niepewne lub wykazywano brak istotności statystycznej).

W badaniu RAPID1 w grupie CZP obserwowano istotnie statystycznie częściej niż w grupie PLC: zdarzenia niepożądane ogółem [75% vs 58%; RR=1,29; NNH=5,90], ciężkie zdarzenia niepożądane [11% vs 6%; RR=2,08; NNH=16,80] oraz infekcje [44% vs 26%; RR=1,67; NNH=5,72]. W odniesieniu do występowania nowotworów złośliwych, w badaniu tym nie stwierdzono pomiędzy badanymi grupami różnic istotnych statystycznie (w ujęciu procentowym: 2% w grupie CZP vs 1% w grupie PLC). Dla takich pomiarów, jak wycofanie z badania z powodu zdarzenia niepożądanego i ciężkich infekcji nie ma pewności co do poziomu istotności statystycznej, jakkolwiek w grupie CZP w ujęciu procentowym więcej pacjentów doświadczało tych efektów niż w grupie PLC (odpowiednio 4% vs 2% i 4% vs 1%).

Jak stwierdzono powyżej, w badaniu RAPID2 nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami lub nie było pewności co do poziomu istotności. Jednakże w grupie CZP w ujęciu procentowym stwierdzano poszczególne efekty uboczne częściej niż w grupie PLC i tak w odniesieniu do:

- wycofania z badania ogółem w grupie CZP wystąpiły u 5% pacjentów, w grupie PLC – u 2%,
- zdarzenia niepożądane ogółem w grupie CZP wystąpiły u 56% pacjentów, w grupie PLC – u 53%,
- ciężkie zdarzenia niepożądane w grupie CZP wystąpiły u 7% pacjentów, w grupie PLC – u 3%,
- infekcje w grupie CZP wystąpiły u 28% pacjentów, w grupie PLC – u 21%,

- nowotwory złośliwe w grupie CZP wystąpiły u <1% pacjentów, w grupie PLC – u 1%.

W odniesieniu do ciężkich infekcji, nie było pewności co do poziomu istotności w różnicach między ocenianymi grupami, jakkolwiek w grupie CZP w ujęciu procentowym stwierdzano takie zdarzenia częściej niż w grupie PLC (3% vs 0%).

W przeprowadzonej w ramach analizy skuteczności ocenie śmiertelności pacjentów w obu badaniach nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą CZP a PLC w żadnym z badań.

W porównaniach pośrednich wykonanych przez wnioskodawcę uzyskano wyniki na niekorzyść CZP w porównaniu z komparatorami w zakresie: wycofania z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (vs ETN, 12 mies. obserwacji), wystąpienia zdarzenia niepożądanego (vs ETN 12 mies. obserwacji), wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego (vs ETN i INF, 12 mies. obserwacji), infekcji (vs ETN, 12 mies. obserwacji) i ciężkiej infekcji (vs INF, po 12 mies.). Należy jednak mieć na uwadze opisane uprzednio poważne ograniczenia wiarygodności wyników przeprowadzonych porównań pośrednich.

European Public Assessment Report dla Cimzia przedstawia zapisy Planu Zarządzania Ryzykiem zawierającym Plan Minimalizacji Ryzyka, zatem działania, jakie podmiot odpowiedzialny dla leku Cimzia musi wdrożyć w momencie wprowadzenia go na rynek w celu minimalizacji ryzyka wystąpienia pewnych zagrożeń związanych z bezpieczeństwem stosowania CZP. Do tych działań należy m.in. prowadzenie programu edukacyjnego dla personelu medycznego i pacjentów na temat ryzyka wystąpienia infekcji (określone jako istotne zidentyfikowane ryzyko), w tym ciężkich infekcji oportunistycznych, nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków, zastoinowej niewydolności serca i zdarzeń niedokrwienych, zaburzeń demielinizacyjnych, anemii aplastycznej, pancytopenii, neutropenii, trombocytopenii, leukopenii, ciężkich krwawień, tocznia i zespołów toczniopodobnych, reaktywacji WZW typu B (określone jako istotne potencjalne ryzyko). EPAR Cimzia podsumowuje, że profil bezpieczeństwa CZP jest zbliżony do tego dla innych inhibitorów TNFalfa. Infekcje, włączając przypadki infekcji ciężkich i oportunistycznych, były najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi/ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w nadaniach nad CZP. Częstość występowania gruźlicy u pacjentów stosujących CZP wydaje się być wysoka, jednak osoby rekrutowane do badań często pochodziły z krajów podwyższonego ryzyka i wykazywały pozytywny test PPD w czasie wejścia do badania. Ponadto, w odniesieniu do wzrostu częstości występowania nowotworów złośliwych, jest to również ryzyko typowe dla inhibitorów TNFalfa. Jakkolwiek, aby w pełni ocenić ryzyko, konieczne są dane z dłuższego okresu obserwacji. Stwierdzono także nieznacznie wyższy odsetek patologicznych krwawień w obrębie macicy u osób stosujących CZP.

Ostatecznie, ChPL dla Cimzia ustalona w oparciu o wyniki wszystkich badań prowadzonych nad lekiem stwierdza, że do częstych działań niepożądanych tego leku należą: zakażenia bakteryjne, wirusowe, zaburzenia przebiegające z eozynofilią, leukopenia, ból głowy, zaburzenia czucia, nadciśnienie tętnicze, nudności, zapalenie wątroby, wysypka, gorączka, ból, osłabienie, świąd, reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Wnioskodawca przedstawił analizę użyteczności kosztów, przeprowadzoną w oparciu o wyniki porównań pośrednich. W przedstawionych analizach koszt uzyskania dodatkowego QALY z perspektywy płatnika publicznego, przy zastosowaniu certolizumabu pegol zamiast adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu, wyniósł, odpowiednio: [REDAKTOWANE] Każda z podanych wartości [REDAKTOWANE]

W wariantcie [REDAKTOWANE] ICUR [REDAKTOWANE] w porównaniach z adalimumabem [REDAKTOWANE] i etanerceptem [REDAKTOWANE], a w porównaniu z infliksymabem [REDAKTOWANE]

W czasie wykonywania analizy weryfikacyjnej Agencji zaszyły zmiany w zakresie cen obecnie refundowanych terapii biologicznych, które istotnie wpłynęły na wyniki oceny ekonomicznej. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) dla zastosowania certolizumabu pegol zamiast adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu, oszacowany przez Agencję z uwzględnieniem cen aktualnych na dzień zakończenia analizy weryfikacyjnej wynosi, odpowiednio: [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] za zyskane QALY. Każda z tych wartości [REDAKTOWANE] a ceny progowe za opakowanie wnioskowanego leku wynoszą: [REDAKTOWANE] względem adalimumabu; [REDAKTOWANE] względem etanerceptu; [REDAKTOWANE] względem infliksymabu. Uwzględnienie w obliczeniach [REDAKTOWANE] skutkuje [REDAKTOWANE] wartości ICUR w porównaniu z adalimumabem do poziomu [REDAKTOWANE] oraz [REDAKTOWANE] certolizumabu pegol nad etanerceptem [REDAKTOWANE].

Wartość ICUR w porównaniu z infliksymabem [REDAKTOWANE].
Ceny progowe [REDAKTOWANE].

W wariantcie [REDAKTOWANE] zaproponowana przez wnioskodawcę cena opakowania jest [REDAKTOWANE] od ceny progowej dla wszystkich z rozważanych komparatorów. Przy [REDAKTOWANE] proponowana cena jest [REDAKTOWANE] od ceny progowej tylko w przypadku porównania z infliksymabem.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W analizie wpływu na budżet dodatkowe [REDAKTOWANE] płatnika publicznego, związane z objęciem refundacją wnioskowanego leku, oszacowano na [REDAKTOWANE], odpowiednio w latach 2013, 2014 i 2015. W wariantcie zakładającym [REDAKTOWANE] przewidywane są [REDAKTOWANE] w wysokości, odpowiednio, [REDAKTOWANE]

Po aktualizacji cen, Agencja otrzymała, przy użyciu modelu wnioskodawcy, następujące wyniki: [REDAKTOWANE] kosztów w 2013 r. o [REDAKTOWANE], a w kolejnych latach [REDAKTOWANE] o [REDAKTOWANE]. W wariantcie [REDAKTOWANE] wyniki obliczeń wskazują na [REDAKTOWANE], odpowiednio w latach 2013, 2014 i 2015.

Wszystkie oszacowania przeprowadzono przy założeniu [REDAKTOWANE]

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązania, które łącznie miałyby pozwolić, według autorów analizy, na uwolnienie środków finansowych w wysokości [REDAKTOWANE]. Agencja wskazała jednak, że po odrzuceniu rozwiązań nieaktualnych, już wprowadzonych oraz powielających źródła oszczędności ujęte już w analizie wpływu na budżet, wdrożenie pozostałych rozwiązań zaproponowanych przez wnioskodawcę [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] może przynieść oszczędności dla płatnika publicznego na poziomie jedynie [REDAKTOWANE]. Biorąc pod uwagę, że po zaktualizowaniu cen w analizie wpływu na budżet [REDAKTOWANE] w pierwszym roku refundacji (w kolejnych dwóch latach [REDAKTOWANE]), środki te byłyby [REDAKTOWANE].

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Większość zagranicznych agencji HTA pozytywnie oceniła certolizumab pegol (NICE 2010, HAS 2010, PBAC 2010 i SMC 2010), rekomendując jego stosowanie oraz finansowanie ze środków publicznych z ograniczeniami, poza agencją kanadyjską (CADTH 2010) i nowozelandzką (PTAC 2012), które wypowiedziały się negatywnie. Jako uzasadnienie negatywnych rekomendacji refundacyjnych podano niską jakość randomizowanych badań klinicznych dla certolizumabu pegol (wysoka i różna w porównywanych grupach utrata pacjentów z badania) oraz dostępność innych opcji

terapeutycznych (CADTH 2010) oraz dostępność jedynie krótkoterminowych dowodów korzyści klinicznych i wykazanie w analizie ekonomicznej jedynie ograniczonych korzyści z objęcia tego leku finansowaniem (PTAC 2012).

Dodatkowe uwagi Rady

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.



Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4351-11/2012, „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) we wskazaniu „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) certolizumabem pegol”, sierpień 2012.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Stanowisko eksperta, przedstawione podczas posiedzenia w dniu 10 września 2012 r.