



Rekomendacja nr 11/2015

z dnia 9 lutego 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 certolizumabem
pacjentów z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia
stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej (SpA)
bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD10:
M45, M46.8)”**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol), roztwór do wstrzykiwań, 2 ampułkostrzykawki à 200 mg, EAN 5909990734894, w ramach programu lekowego „Leczenie certolizumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD10: M45, M46.8)”.

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 certolizumab pegol jest terapią porównywalną pod względem efektywności klinicznej, ale już mniej porównywalną pod względem kosztów alternatywnych technologii medycznych dostępnych w tym wskazaniu. Jednocześnie dla certolizumabu pegol w populacji chorych z nr-axSpA (ang. non-radiographic axial spondyloarthritis), dla których leczenie biologiczne nie jest finansowane ze środków publicznych, wykazano wyższą efektywność kliniczną względem placebo (porównywalny efekt kliniczny względem nierefundowanego adalimumabu), lecz certolizumab nie jest terapią kosztowo efektywną w porównaniu z terapią standardową, która w analizach wnioskodawcy nie została jednoznacznie zdefiniowana.

Wobec powyższego, **Prezes Agencji** rekomenduje ewentualne objęcie refundacją produktu Cimzia (certolizumab pegol), roztwór do wstrzykiwań, 2 ampułkostrzykawki à 200 mg, EAN 5909990734894 wyłącznie w populacji chorych z nr-axSpA, w ramach nowego bądź obecnie



finansowanego programu „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”.

Wobec niepewności oszacowań dotyczących efektu zdrowotnego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej oraz liczebności populacji, którą objąłby wnioskowany program, wskazuję na warunek obniżenia kosztu terapii certolizumabem do kosztu najtańszego inhibitora TNF alfa.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy 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 stanowią dwa szczególne rodzaje spondyloartropatii osiowej, tj. zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (nr-axSpA).

Dotychczas nie poznano dokładnej przyczyny choroby. W etiologii wskazuje się na dużą rolę antygeny HLA-B27, uznanego za marker SpA – szczególnie ZZSK.

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

Rokowanie

Piśmiennictwo wskazuje, że 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.

Szacowana wielkość populacji

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.).

W przypadku nr-axSpA, jej rozpowszechnienie jest 1,9-2,5 razy większe niż ZZSK.

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;
- 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 oraz metotreksat – nie są skuteczne w postaci osiowej choroby. U chorych z zapaleniem stawów obwodowych można rozważyć zastosowanie sulfasalazyny, jednak należy ją odstawić, jeśli nie uzyska się poprawy w ciągu 4 miesięcy;
- leki biologiczne (inhibitory TNF α): 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.

Według aktualnych wytycznych klinicznych, gdy chory nie odpowiada lub odpowiada w niezadowalającym stopniu na wdrożone leczenie NLPZ, GKS, czy LMPCh, powinno rozpocząć się leczenie inhibitorami TNF α .

Jednak opinie ekspertów klinicznych wskazują, że większość chorych (w oszacowaniach 70-95%) jest leczona NLPZ, choć z uwagi na przeciwwskazania lub brak skuteczności mogą być zastąpione inhibitorami TNF α .

W ramach istniejącego programu lekowego: „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)” finansowane ze środków publicznych są: adalimumab, etanercept, golimumab i infliksymab. Leki te stanowią także technologie alternatywne dla certolizumabu.

Natomiast we wskazaniu nr-axSpA aktualnie nie jest finansowane ze środków publicznych żadne leczenie biologiczne, mimo, iż rejestrację w tym wskazaniu poza certolizumabem posiadają także: adalimumab i etanercept.

Opis wnioskowanego świadczenia

Certolizumab pegol (substancja czynna leku Cimzia) ma powinowactwo do ludzkiej cytokiny TNF α (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 α (TNF β). Wykazane działanie ocenianej substancji obejmuje neutralizację zarówno błonowej, jak i rozpuszczalnej formy ludzkiej TNF α w sposób zależny od dawki.

Wnioskowanym warunkiem objęcia refundacją jest stosowanie leku w ramach programu lekowego „Leczenie certolizumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD10: M45, M46.8)”.

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 w zależności od wskazania na następujących dowodach naukowych (randomizowanych badaniach klinicznych, RCT):

- w odniesieniu do populacji z ZZSK - na 1 badaniu porównującym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania certolizumabu (CZP) z placebo (badanie RAPID-axSpA) oraz 14 badaniach porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania komparatorów w porównaniu z placebo: 1 RCT dla golimumabu (GO-RAISE), 4 RCT dla adalimumabu (ATLAS, M03-606, Huang 2013, Hu 2012), 6 RCT dla etanerceptu (van der Heijde 2006, Calin 2004, Davis 2003, Gorman 2002, Barkham 2010, SPINE) i 3 RCT dla infliksymabu (ASSERT, Braun 2002, Marzo-Ortega 2005).
- w odniesieniu do populacji chorych z nr-axSpA - na 1 badaniu porównującym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania certolizumabu z placebo (badanie RAPID-axSpA) oraz 2 RCT dla adalimumabu (Haibel 2008, ABILITY-1).

Wobec braku badań bezpośrednio porównujących interwencje, dokonano porównania pośredniego przez wspólny komparator (placebo).

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*) oraz ASAS (*Assessment of SpondyloArthritis international Society*).

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*).

Jednak w większości badań włączonych do analizy klinicznej pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20, która jest rozumiana jako poprawa o $\geq 20\%$ i o ≥ 1 jednostkę na dziesięciostopniowej numerycznej skali NRS (ang. *Numeric Rating Scale*) w 3 lub więcej aspektach: aktywność choroby (wg skali PTGADA - ang. Patient's Global Assessment of Disease Activity), ocena bólu, funkcjonowanie (wg skali BASFI), zapalenie (rozumiane jako pytanie 5 i 6 w skali BASDAI) oraz brak pogorszenia (gdzie pogorszenie rozumiane jest jako wzrost o $\geq 20\%$ lub o 1 na skali NRS). Analogiczne kryteria stosuje się dla odpowiedzi ASAS40.

Definicja odwołująca się do skali NRS została przyjęta w badaniu, natomiast ogólnie przyjęte założenia dla odpowiedzi wg ASAS wykorzystują skalę VAS. Co do zasady, obie te skale działają na tej samej zasadzie (jako skala oceny bólu, o długości 10 cm, gdzie wartość 0 oznacza całkowity brak bólu,

a wartość 10 – najsilniejszy ból). Jest bardzo trudne na etapie wydawania rekomendacji określenie, czy różnica w nazewnictwie i ewentualnym stosowaniu ma wpływ na uzyskane wyniki.

Przy interpretacji wyników analizy należy mieć na uwadze, że w badaniach nie stosowano takich samych kryteriów włączenia jak te uwzględnione w programie lekowym, gdzie terapia CZP jest możliwa: po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (przyjmowanie ≥ 2 NLPZ albo konwencjonalnych LMPCh (sulfasalazyna lub metotreksat) albo co najmniej 1 wstrzyknięcie dostawowe metyloprednizolonu), po wykazaniu zmian w obrazie rezonansu magnetycznego (RM) łącznie lub nie z obecnością antygenu HLA-B27 (co może wpływać na uzyskiwanie odpowiedzi na leczenie). Wskazać w tym miejscu należy, że dla wskazania nr-axSpA, w programie wymagane jest wykazanie zmian w obrazie RM zawsze łącznie z obecnością antygenu HLA-B27. Wpływ na uzyskane wyniki ma również heterogeniczność badań włączonych do porównania pośredniego wynikająca z różnej wyjściowej charakterystyki pacjentów. Różni się także sam sposób oceny odpowiedzi na leczenie, gdyż w programie lekowym nie stosuje się w tym celu kryteriów ASAS.

Dodatkowo, dla populacji chorych z nr-axSpA wnioskodawca przedstawił analizę, w której komparator dla certolizumabu stanowi jedynie adalimumab, zaś aktualnie zarejestrowany w tym wskazaniu jest także etanercept (oba leki nie podlegają refundacji w nr-axSpA).

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 populacji chorych z ZZSK nie wykazano w ramach dokonanych porównań pośrednich istotnych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem a komparatorami dla następujących punktów końcowych:

- 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 i dawki CZP 200 mg w okresie 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 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,
 - dawki CZP 400 mg w okresie 12 tyg. i 24 tygodni obserwacji i dawki 200 mg w okresie 12 tygodni obserwacji względem adalimumabu;
- 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 w populacji chorych z ZZSK dla następujących punktów końcowych:

- a) na korzyść infliksymabu w odpowiedzi ASAS20 w 12 tyg. badania dla dawki CZP 200 mg [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 [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 [WMD= 1,22 (95% CI: 0,23; 2,21)] oraz dawki CZP 400 mg [WMD= 1,32 (95% CI: 0,39; 2,25)].

W populacji chorych z nr-axSpA nie wykazano w ramach dokonanych porównań pośrednich istotnych statystycznie różnic pomiędzy certolizumabem (wszystkie dawki) a komparatorem (adalimumab) dla następujących punktów końcowych:

- a) odpowiedzi ASAS20 i ASAS40 w 10-14 tyg. i 24 tyg. obserwacji,
- b) odpowiedzi ASDAS, BASDAI, BASFI w 12 tyg. i 24 tyg. obserwacji.

Ze względu na brak opublikowanych danych dot. bezpieczeństwa specyficznych dla subpopulacji pacjentów z ZZSK i nr-axSpA dla komparatorów niemożliwe było przedstawienie analizy bezpieczeństwa w ramach porównania pośredniego. 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.

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.

Nr-axSpA

Dla wskazania spondyloartropatia osiowa bez zmian radiograficznych wykorzystano do ocen opłacalności terapii certolizumabem pegol względem komparatora technikę kosztów-użyteczności. Przeprowadzono porównanie z terapią standardową, której nie zdefiniowano i nie przedstawiono dla niej dowodów naukowych w analizie klinicznej, gdzie wnioskodawca dokonał porównania z innym, nier refundowanym inhibitorem TNF-alfa (adalimumab).

Z uwagi na fakt, że przedstawiona analiza kliniczna nie zawierała porównania z alternatywną technologią medyczną (pacjenci w grupie badanej oraz w grupie placebo otrzymywali LMPCh oraz NLPZ), z punktu widzenia płatnika publicznego nie wskazano dowodów uzasadniających wybór powyższej techniki analitycznej.

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).

Pożądaną byłoby również przedstawienie perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta, gdyż z uwagi na brak refundacji leczenia w nr-axSpA, to pacjent może ponosić część kosztów terapii standardowej (współpłacenie za leki modyfikujące przebieg choroby i niesteroidowe leki przeciwpalne), jakkolwiek byłaby ona zdefiniowana.

Przy założeniu dożywotnego horyzontu czasowego, dyskontowania kosztów, uwzględnieniu kosztów leku, kosztów podania leku i kosztów standardowej opieki na podstawie danych brytyjskich oraz przy uwzględnieniu wyliczonej zmiany użyteczności stanu zdrowia na podstawie wskaźników BASDAI i BASFI w analizach wnioskodawcy uzyskano wyniki, które wskazują, że terapia certolizumabem pegol, niezależnie od RSS, nie jest efektywna kosztowo (wskaźnik ICUR na poziomie 197 599 PLN bez RSS i ██████████ z RSS).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i proggu opłacalności wynoszącym 119 577 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Cimzia wynosi 2 393,98 PLN.

Jednocześnie podkreślić należy, że założenie dożywotnego horyzontu analizy może nie znajdować odzwierciedlenia w rzeczywistości płatnika publicznego, proponowany czas trwania leczenia w programie lekowym, który docelowo określono na 18 miesięcy, dopuszcza możliwość wyłączenia pacjenta po 6 miesiącach leczenia w przypadku małej aktywności choroby, czy też po 12 tygodniach, gdy leczenie nie powoduje adekwatnej odpowiedzi.

ZZSK

Dla wskazania zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa wykorzystano do oceny opłacalności terapii certolizumabem pegol względem komparatorów (adalimumab, etanercept, infliksymab i golimumab) 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).

Przyjęcie 2-letniego horyzontu analizy nie znajduje uzasadnienia w zapisach programu lekowego, w którym czas leczenia określono na 18 miesięcy, ale dopuszcza się też możliwość wyłączenia pacjenta po 6 miesiącach leczenia w przypadku małej aktywności choroby, czy też po 12 tygodniach, gdy leczenie nie powoduje adekwatnej odpowiedzi. Wobec powyższego faktycznym kosztem, jaki poniesie płatnik będzie na pewno koszt terapii certolizumabem przez pierwsze 12 tygodni.

Jednocześnie podkreślić należy, że założenie o leczeniu oparte na wynikach badań dla różnych terapii inhibitorami TNF-alfa względem placebo nie odzwierciedla rzeczywistej praktyki klinicznej oraz rzeczywistości płatnika publicznego, ponieważ decyzja kliniczna dotycząca terapii pacjenta z ZZSK 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 czas terapii oraz porównywalny wynik w zakresie odpowiedzi na leczenie. Zatem założenie to może być pominięte, a jako podstawowy czynnik różnicujący koszty terapii istotny z punktu widzenia płatnika publicznego należy wskazywać cenę terapii.

Przy założeniu 2-letniego horyzontu czasowego, dyskontowania kosztów, uwzględnieniu kosztów leku, kosztów podania leku, kosztów włączenia i monitorowania w ramach programu oraz przy uwzględnieniu wyliczonej na podstawie porównań z placebo utraty odpowiedzi na leczenie w analizach wnioskodawcy uzyskano wyniki, które wskazują, że certolizumab pegol przy braku uwzględnienia RSS jest droższy od wszystkich dostępnych terapii zarówno w analizie wnioskodawcy jak i Agencji po uwzględnieniu cen komparatorów na podstawie komunikatów NFZ:

- od terapii adalimumabem: o [redacted] w analizie wnioskodawcy / o [redacted] w analizie Agencji
- od terapii etanerceptem: o [redacted] w analizie wnioskodawcy / o [redacted] w analizie Agencji
- od terapii infliksymabem: o [redacted] w analizie wnioskodawcy / o [redacted] w analizie Agencji
- od terapii golimumabem: o [redacted] w analizie wnioskodawcy / o [redacted] w analizie Agencji

Przy uwzględnieniu RSS certolizumab pozostaje droższy od golimumabu [redacted] w analizie wnioskodawcy / o [redacted] w analizie Agencji, a staje się tańszy od pozostałych komparatorów:

- od terapii adalimumabem: o [redacted] w analizie wnioskodawcy / o [redacted] w analizie Agencji
- od terapii etanerceptem: o [redacted] w analizie wnioskodawcy / o [redacted] w analizie Agencji
- od terapii infliksymabem: o [redacted] w analizie wnioskodawcy / o [redacted] w analizie Agencji

Oszacowanie ceny zbytu netto produktu leczniczego Cimzia, która zrównuje koszty terapii certolizumabem z kosztem stosowania golimumabu przy założeniu ceny technologii alternatywnej zawartej odpowiednio w Obwieszczeniu MZ i w komunikatach NFZ, wynosi [redacted].

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.)

ZZSK

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. Interwencją o najkorzystniejszym współczynniku CUR w analizie wnioskodawcy jest infliksymab. Po zmianie założeń dotyczących utraty pacjentów z programu i uwzględnieniu cen komparatorów na podstawie komunikatów NFZ, w analizie Agencji najkorzystniejszy współczynnik, o którym mowa powyżej, osiągnął golimumab i wynosi on 36 697,55 PLN / QALY. Wobec powyższego maksymalna cena zbytu netto certolizumabu, przy której koszt terapii certolizumabem nie jest wyższy niż koszt terapii golimumabem wynosi ██████████

nr-axSpA

W ramach przedmiotowej oceny należy wskazać, że rola dostępnych alternatywnych terapii jest w znacznym stopniu niedoprecyzowana. Odnalezione rekomendacje kliniczne odnoszą się ogólnie do spondyloartropatii osiowych, ze szczególnym wskazaniem na postać ZZSK, nie jest natomiast poruszana kwestia terapii w postaci choroby jaką jest nr-axSpA. W ogólnych wytycznych dla SpA wskazuje się na mnogość możliwych opcji terapeutycznych i uzależnia się leczenie od indywidualnych uwarunkowań pacjenta. Wśród leków możliwych do zastosowania w pierwszej kolejności wymieniane są: NLPZ (w tym także inhibitorów COX-2, przy czym należy wziąć pod uwagę niepewny profil bezpieczeństwa tej grupy leków); a jeżeli NLPZ są przeciwwskazane, istnieje możliwość podawania paracetamolu lub opiatów. Spośród leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh) wymieniana jest przede wszystkim sulfasalazyna i metotreksat oraz dodatkowo leflunomid, azatiopryna, cyklofosfamid i sole złota, przy czym zaleca się indywidualne podejście do oceny skuteczności tych terapii. Dodatkowo można zastosować iniekcje glikokortykosteroidów (GKS), ale w wyjątkowych przypadkach (np. w poważnym stanie zapalnym) mogą być podawane systemowo. Terapia biologiczna (inhibitory TNF- α) zarezerwowana jest dla pacjentów którzy nie wykazali adekwatnej odpowiedzi na wdrożone wcześniejsze leczenie. Także konstrukcja badania RAPID-axSpA, mimo iż w założeniu odnosi się do porównania certolizumabu vs placebo, dopuszczała jednak stosowanie leczenia towarzyszącego w postaci NLPZ i LMPCh (sulfasalazyna i metotreksat), które jak wskazano w publikacji Landewé 2013 stosowało odpowiednio 87.8% i 30.7% pacjentów (dane na etapie kwalifikacji do badania bez przypisania konkretnych wartości do grupy badanej i grupy kontrolnej). Ponadto, ww. terapię można stosować w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej, na co wskazują także dane z badania RAPID-axSpA. Ze względu na powyższe jednoznaczne wskazanie alternatywnej technologii medycznej jest utrudnione ze względu na ilość możliwych schematów oraz ilość możliwych czasów terapii. Bez określenia powyższych aspektów jakiegokolwiek porównanie może podawać niewłaściwie oszacowane koszty alternatywnych technologii medycznych. Fakt, że każda z alternatywnych terapii z osobna ma niższy jednostkowy koszt, może wskazywać, że koszt terapii certolizumabem jest wyższy od kosztów terapii z wykorzystaniem alternatywnych technologii medycznych.

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 uznano za prawidłowe. Zastrzeżenia Agencji co do odzwierciedlenia rzeczywistych warunków realizacji programu lekowego oraz rzeczywistości płatnika publicznego budzą założenia dotyczące populacji. Wskazać należy, że liczba pacjentów może być niedoszacowana z uwagi na:

- przyjęty model obliczeń dla populacji pacjentów z ZZSK niespójny z liczbą pacjentów leczonych w ramach programu lekowego,
- założenia dotyczące kwalifikacji pacjentów z nr-axSpA, gdzie nie uwzględniono nasilonego napływu pacjentów do programu w pierwszych miesiącach jego funkcjonowania z uwagi na aktualny brak aktywnego leczenia finansowanego ze środków publicznych w tym wskazaniu,
- możliwą dwukrotnie wyższą liczbę pacjentów z nr-axSpA w porównaniu do pacjentów z ZZSK (odnaleziono dane wskazujące na proporcję nr-axSpA do ZZSK równą 2,5).

Wątpliwe są także przyjęte koszty terapii standardowej, która nie została zdefiniowana w analizie dla nr-axSpA.

W ocenie wpływu na budżet istotne mogą być koszty ponoszone w perspektywie wspólnej płatnika publicznego i pacjenta, gdyż z uwagi na brak refundacji leczenia w nr-axSpA, to pacjent może ponosić część kosztów terapii standardowej (współpłacenie za leki modyfikujące przebieg choroby i niesteroidowe leki przeciwzapalne).

Wobec powyższego najbardziej istotne jest porównanie kosztów jednostkowych terapii oraz monitorowanie całkowitego wpływu na budżet wszystkich terapii stosowanych w leczeniu spondyloartropatii, gdyż wybór między jedną terapią a kolejną może wpływać na różnice w kosztach terapii pojedynczego pacjenta, ale przy porównywalnych kosztach terapii, to nie wybór inhibitora 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

Proponowany program lekowy, w porównaniu z obowiązującym programem lekowym „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)” różni się w następującym zakresie:

- we wskazaniach uwzględniono postać nr-axSpA;
- w kryteriach kwalifikacji skrócono czas obserwacji aktywnej choroby z 12 tygodni do 4 tygodni, a także czas wcześniejszego leczenia, po którym możliwe jest włączenie certolizumabu z 3 miesięcy do 4 tygodni;
- w definicji adekwatnej odpowiedzi na leczenie - aktualnie odpowiedź definiuje się jako zmniejszenie wartości BASDAI przynajmniej o 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia (lub o 2 jednostki) oraz zmniejszenie bólu kręgosłupa na skali VAS o co najmniej 2 cm; w proponowanym programie dla certolizumabu odpowiedź zostaje wykazana przy zmniejszeniu wartości BASDAI $\geq 50\%$ w stosunku do wartości sprzed leczenia jeżeli wyjściowy BASDAI był > 6 lub $o \geq 2$ jednostki (skala 0-10) jeżeli wyjściowy był ≤ 6);
- w czasie leczenia w ramach programu, który określono na 18 miesięcy (co nie wynika z przedstawionych badań), a jego wydłużenie jest możliwe tylko po uzyskaniu indywidualnej zgody (aktualnie nie ma takiego ograniczenia).

Zasady stosowania terapii certolizumabem w ramach proponowanego programu lekowego odbiegają od obowiązujących warunków stosowania innych inhibitorów TNF-alfa już refundowanych we wskazaniu ZZSK, co w opinii Prezesa biorąc pod uwagę porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo terapii, nie znajduje merytorycznego uzasadnienia.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

Wnioskodawca w ramach analizy racjonalizacyjnej zaproponował rozwiązanie polegające na rozpoczęciu finansowania ze środków publicznych w ramach grupy limitowej 1064.0 odpowiedników leku oryginalnego zawierającego imatynib, dla którego zbliża się termin wygaśnięcia ochrony patentowej. Zgodnie z zapisami ustawy o refundacji założono, że nowy odpowiednik będzie miał cenę o 25% niższą od obecnego preparatu. W dwuletnim horyzoncie analizy spowoduje to uwolnienie środków finansowych na poziomie 103 321 557 PLN, co pozwoli na pokrycie szacowanego wzrostu wydatków na refundację z tytułu objęcia refundacją certolizumabu pegol w ocenianych wskazaniach.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 4 dokumenty wyznaczających aktualne standardy postępowania w leczeniu ZZSK i axSpA.

NHSC 2011 zaleca bezpośrednio certolizumab pegol stosowany jako druga lub trzecia linia leczenia ZZSK po niepowodzeniu lub nietolerancji co najmniej 2 NLPZ. Pozostałe rekomendacje odnoszą się ogólnie do inhibitorów TNF-alfa, wskazując, że ich zastosowanie jest możliwe w aktywnej postaci choroby, jednak zalecenia różnią się między sobą:

- British Society for Rheumatology (BSR 2005) 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.
- Spanish Society of Rheumatology (ESPOGUIA 2010) 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.
- French Society for Rheumatology (SFR 2014) zaleca leczenie inhibitorami TNF-alfa u chorych z axSpA po niepowodzeniu leczenia standardowego i przy BASDAI \geq 4 lub ASDAS \geq 2.1.

Odnaleziono 4 aktualne rekomendacje refundacyjne, z czego wszystkie były pozytywne dla leku Cimzia w ocenianych wskazaniach (Haute Autorité de Santé - HAS 2014; All Wales Medicines Strategy Group - AWMSG 2014; Scottish Medicines Consortium - SMC 2014; Therapeutic Goods Administration - TGA 2014).

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 tylko w Wielkiej Brytanii;
- spośród krajów o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita lek jest finansowany w Grecji (w 100%).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 24.11.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-4610-854(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 certolizumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD10: M45, M46.8)”, 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 14/2015 z dnia 9 lutego 2015 r. w sprawie oceny leku Cimzia (certolizumab pegol) (EAN: 5909990734894) w ramach programu lekowego „Leczenie certolizumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD10: M45, M46.8)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 14/2015 z dnia 9 lutego 2015 r. w sprawie oceny leku Cimzia (certolizumab pegol) (EAN: 5909990734894) w ramach programu lekowego „Leczenie certolizumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD10: M45, M46.8)”
2. Raport nr AOTM-OT-4351-37/2014. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Cimzia (certolizumab pegol) w ramach programu lekowego: „Leczenie certolizumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD10: M45, M46.8)”. Analiza weryfikacyjna.