

## Rekomendacja nr 52/2016

z dnia 22 sierpnia 2016 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego  
Cimzia (certolizumab pegol) w ramach programu lekowego:  
„Leczenie certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną  
postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian  
radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)”**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Cimzia, certolizumab pegol, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 2 ampułkostrzykwaki w opakowaniu, kod EAN 5909990734894, w programie lekowym „Leczenie certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M 46.8)”.

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Cimzia, certolizumab pegol, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 2 ampułkostrzykwaki w opakowaniu, kod EAN 5909990734894, w ramach jednego programu lekowego dotyczącego leczenia pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, który by obejmował również inne terapie biologiczne inhibitorami TNF-alfa; pod warunkiem obniżenia kosztu terapii certolizumabem do kosztu terapii najtańszym inhibitorem TNF-alfa zarejestrowanym w tym wskazaniu.

### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych stwierdza, że finansowanie certolizumabu dla wskazanej we wniosku populacji docelowej jest zasadne.

Wyniki porównania pośredniego certolizumabu (CERT) z adalimumabem (ADA), etanerceptem (ETA) oraz golimumabem (GOL) wskazują na porównywalną skuteczność kliniczną i zbliżony profil bezpieczeństwa między porównywanymi inhibitorami TNF-alfa po 12 tyg. terapii. Wykazano istotność statystyczną na korzyść CERT dla porównania z ADA i z ETA w zakresie niektórych drugorzędowych punktów końcowych, ale większość obserwowanych różnic jest stosunkowo nieduża i może nie być istotna klinicznie.

Bezpośrednie badanie porównujące certolizumab z placebo wykazało istotną statystycznie różnicę skuteczności na korzyść CERT dla ocenianych punktów końcowych. W porównaniu do

placebo nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie zdarzeń niepożądanych wynikających z leczenia do 16. tygodnia. Interpretując wyniki analizy klinicznej należy zdawać sobie sprawę z jej ograniczeń, m.in. z faktu, że badania włączone do przeglądu systematycznego dotyczą populacji szerszej niż populacja wskazana we wniosku refundacyjnym, co może wpływać na wyniki analizy.

Przeprowadzone w ramach analizy ekonomicznej porównanie kosztów wykazało, że przy uwzględnieniu proponowanego RSS terapia certolizumbem jest tańsza od terapii adalimumabem i etanerceptem. Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, że jest również tańsza od terapii golimumabem, ale wyniki obliczeń Agencji sugerują, że może być nieznacznie droższa. Wyniki analizy użyteczności kosztów porównującej certolizumab z placebo nie są wiarygodne, gdyż przedstawiony model nie odpowiada zapisom wnioskowanego programu lekowego.

Analiza wpływu na budżet wykazała wzrost wydatków płatnika publicznego w związku z rozpoczęciem finansowania ocenianej technologii, jednak jej głównym ograniczeniem jest brak możliwości precyzyjnego oszacowania liczebności populacji, co czyni uzyskany wynik niepewnym.

Podkreślenia wymaga fakt, że inhibitory TNF-alfa stanowią aktualny standard leczenia nr-axSpA w świetle rekomendacji klinicznych oraz w opinii ekspertów. Wszystkie zidentyfikowane rekomendacje refundacyjne odnoszą się pozytywnie do finansowania certolizumabu w rozpatrywanej jednostce chorobowej.

Z uwagi na brak dowodów na wyższą skuteczność CERT nad GOL, niepewności oszacowań dotyczących efektu zdrowotnego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej oraz liczebności populacji, którą objąłby wnioskowany program, w opinii Prezesa, warunkiem refundacji powinno być obniżenie kosztu terapii certolizumabem do najniższego kosztu terapii z zastosowaniem inhibitora TNF-alfa w ocenianym wskazaniu.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Cimzia, certolizumab pegol, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 2 ampułkostrzykawkę w opakowaniu, kod EAN 5909990734894, w programie lekowym „Leczenie certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M 46.8)”, 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 1104.0, *certolizumab pegol*. Wnioskodawca 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 ścięgniętych 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.

Problem zdrowotny stanowi szczególny rodzaj spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (nr-axSpA, ang. *non-radiographic axial spondyloarthritis*).

Dotychczas nie poznano dokładnej przyczyny choroby. W etiologii wskazuje się na dużą rolę antygeny HLA-B27, uznanego za marker SpA - szczególnie zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (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.

Obraz kliniczny nr-axSpA nie jest jeszcze opisany, ale może być utożsamiany z początkowym stadium ZZSK.

#### Szacowana wielkość populacji

Spondyloartropatie zapalne w populacji ogólnej występują u 0,4–1,9% osób – częściej w krajach północnych niż południowych. Szacuje się, że postać osiowa dotyczy 50–70% chorych. W przypadku nr-axSpA, szacuje się, że 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- $\alpha$ ): etanercept, 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- $\alpha$ .

Opinie ekspertów klinicznych (pozyskane na potrzeby oceny leku Cimzia w analogicznym wskazaniu) wskazują, że większość chorych (w oszacowaniach 70-95%) jest leczona NLPZ, choć z uwagi na przeciwwskazania lub brak skuteczności leki te mogą być zastąpione inhibitorami TNF- $\alpha$ .

Spośród inhibitorów TNF- $\alpha$  rejestrację we wskazaniu nr-axSpA poza certolizumabem pegol (oceniana technologia, CERT) posiadają także: adalimumab (ADA), etanercept (ETA), golimumab (GOL) mogące stanowić technologie alternatywne, jednak żaden z ww. leków nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w tym wskazaniu.

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.

## 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.

Produkt leczniczy Cimzia jest zarejestrowany do stosowania:

- w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, jeśli odpowiedź na leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby, w tym na metotreksat (MTX), jest niewystarczająca. Produkt Cimzia można stosować w monoterapii w przypadku, gdy MTX jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane;
- w leczeniu ciężkiego, czynnego i progresywnego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, którzy nie byli wcześniej leczeni MTX lub innymi LMPCh;
- w leczeniu dorosłych z czynnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa o ciężkim nasileniu, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub ich nie tolerują;
- w leczeniu dorosłych z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia objawiającymi się zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (CRP) lub wykazanymi badaniem metodą rezonansu magnetycznego (MRI), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na NLPZ lub ich nie tolerują;
- w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym łuszczycowym zapaleniem stawów, jeśli odpowiedź na poprzednie leczenie LMPCh jest niewystarczająca.

Wnioskowanym warunkiem objęcia refundacją jest stosowanie leku w ramach proponowanego programu lekowego (PL): „Leczenie certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiologicznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10: M46.8)”. Wskazanie wnioskowane do objęcia refundacją jest węższe od wskazania zarejestrowanego w odniesieniu m.in. do obecności antygenu HLA-B27 oraz konieczności wcześniejszego przyjmowania  $\geq 2$  niesteroidowych leków przeciwzapalnych NLPZ i leczenia konwencjonalnymi LMPCh (sulfasalazyna lub metotreksat) po niepowodzeniu leczenia co najmniej jednym wstrzyknięciem dostawowym metyloprednizolonu, w zależności od lokalizacji dominujących objawów. Ograniczenia te mają na celu zapewnienie dostępu do terapii najbardziej potrzebującym pacjentom przy jednoczesnym zachowaniu optymalnej kontroli budżetu płatnika.

## 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 certolizumabu oparto na 5 pierwotnych, wielośrodkowych, podwójnie zaślepionych badaniach z randomizacją (ang. *randomized controlled trial*, RCT), w tym 1 badaniu porównującym CERT z placebo (PLC):

- RAPID-axSpA: CERT<sub>200/2</sub> tyg. (dawka 400 mg w 0, 2 i 4 tyg., następnie 200 mg co 2 tyg.; N=111) vs. CERT<sub>400/4</sub> tyg. (dawka 400 mg w 0, 2 i 4 tyg., następnie 400 mg co 4 tyg.; N=107) vs. placebo (N=107); okres obserwacji: 24 tyg. jako badanie randomizowane, kontrolowane PLC; do 48 tyg. jako badanie z zaślepieniem dawki; następnie otwarta kontynuacja badania do 204 tygodnia; 4/5 pkt. w skali Jadada.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących CERT z ADA, ETA lub GOL w populacji docelowej, wobec czego dokonano porównania pośredniego z tymi substancjami poprzez wspólny komparator (placebo), na podstawie badań RCT:

- ABILITY-1: ADA (N=91) vs. PLC (N=94); okres obserwacji: 12 tyg. faza zaślepienia, następnie otwarta kontynuacja badania do 144 tyg.; 4/5 pkt. w skali Jadada;
- *Haibel 2008*: ADA (N=22) vs. PLC (N=24); okres obserwacji: 12 tyg. faza zaślepienia, następnie otwarta kontynuacja badania do 52 tyg.; 3/5 pkt. w skali Jadada;
- EMBARK: ETA (N=106) vs. PLC (N=109); okres obserwacji: 12 tyg. faza zaślepienia, następnie otwarta kontynuacja badania do 92 tyg.; 4/5 pkt. w skali Jadada;
- GO-AHEAD: GOL (N=98) vs. PLC (N=100); okres obserwacji: 16 tyg.; 3/5 pkt. w skali Jadada;

Skuteczność terapii w spondyloartropatii osiowej została oceniona według kryteriów:

- ASAS (*Assessment of SpondyloArthritis International Society*) – stosowana do oceny odpowiedzi na leczenie, przykładowo ASAS20 jest rozumiana jako poprawa o  $\geq 20\%$  i o  $\geq 1$  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.
- ASDAS (*Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*) – część składowa oceny według kryteriów BASDAI (pytania 2,3 i 6). Poprawa oznacza zmniejszenie wyniku początkowego o co najmniej 1,1, a znaczna poprawa - o co najmniej 2 punkty.
- BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) - narzędzie samooceny aktywności choroby, składające się z 6 jednostek ocenianych od 0 do 10 na skali NRS: nasilenie zmęczenia, nasilenie bólu oraz obrzęk stawów kręgosłupa oraz stawów obwodowych, nasilenie zapalenia przyczepów ścięgien oraz nasilenie porannej sztywności stawów w czasie tygodnia. Każde z pytań ocenia się od 0 do 10 w skali VAS (ang. *Visual Analogue Scale*).
- BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) - stosowany do oceny funkcjonowania (sprawności fizycznej), dla 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.
- BASMI (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*) – stosowany do oceny ruchomości kręgosłupa w skali 10-punktowej, gdzie 0 oznacza ruchomość bez ograniczeń, a 10 – duże ograniczenie ruchomości.

W uwzględnionych badaniach nie analizowano wpływu porównywanych interwencji na przeżycie.

Dostępne badania nad naturalnym przebiegiem nr-ax-SpA wskazują, że aktywność tej choroby (BASDAI) jest dość stabilna w czasie i ogólnie nie postępuje, chociaż może mieć ciężką postać we

wczesnym etapie choroby. Funkcje pacjentów (oceniane na podstawie BASFI) pogarszają się z czasem, chociaż przebieg nie jest stały i przewidywalny.

### Skuteczność

#### CERT vs PLC (porównanie bezpośrednie)

Wyniki analizy skuteczności CERT vs PLC wskazują na istotną statystycznie różnicę na korzyść CERT w zakresie:

- Odsetka pacjentów z odpowiedzią ASAS20:
  - CERT<sub>200/2 tyg.</sub> po 24 tyg.: względne prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi (ang. *relative risk*, RR) (95% CI) = 2,72 (1,59; 4,65) – ok. 2,7-krotnie wyższy w grupie CERT
  - CERT<sub>400/4 tyg.</sub> po 12 tyg.: RR (95% CI) = 1,57 (1,05; 2,34) – ok. 1,6-krotnie wyższy w grupie CERT
  - CERT<sub>400/4 tyg.</sub> po 24 tyg.: RR (95% CI) = 2,94 (1,74; 4,97) – ok. 2,9-krotnie wyższy w grupie CERT
- Odsetka pacjentów z odpowiedzią ASAS40:
  - CERT<sub>200/2 tyg.</sub> po 12 tyg.: RR (95% CI) = 2,99 (1,48; 6,04) – ok. 3,0-krotnie wyższy w grupie CERT
  - CERT<sub>200/2 tyg.</sub> po 24 tyg.: RR (95% CI) = 4,04 (1,94; 8,40) – ok. 4,0-krotnie wyższy w grupie CERT
  - CERT<sub>400/4 tyg.</sub> po 12 tyg.: RR (95% CI) = 2,94 (1,46; 5,91) – ok. 2,9-krotnie wyższy w grupie CERT
  - CERT<sub>400/4 tyg.</sub> po 24 tyg.: RR (95% CI) = 3,22 (1,52; 6,82) – ok. 3,2-krotnie wyższy w grupie CERT
- Zmiana wyniku w skali ASDAS:
  - CERT<sub>200/2 tyg.</sub> po 12 tyg.: różnica średnich (ang. *mean difference*, MD) (95% CI) = -1,20 (-1,89; -0,51);
    - CERT<sub>200/2 tyg.</sub> po 24 tyg.: MD (95% CI) = -1,40 (-2,21; -0,59) – poprawa średnio o 1,4 pkt.
    - CERT<sub>400/4 tyg.</sub> po 12 tyg.: MD (95% CI) = -1,20 (-1,89; -0,51) – poprawa średnio o 1,2 pkt.
    - CERT<sub>400/4 tyg.</sub> po 24 tyg.: MD (95% CI) = -1,30 (-2,05; -0,55) – poprawa średnio o 1,3 pkt.
- Zmiana wyniku w skali BASDAI:
  - CERT<sub>200/2 tyg.</sub> po 12 tyg.: MD (95% CI) = -1,80 (-2,84; -0,76) – poprawa średnio o 1,8 pkt.
  - CERT<sub>200/2 tyg.</sub> po 24 tyg.: MD (95% CI) = -2,30 (-3,63; -0,97) – poprawa średnio o 2,3 pkt.
  - CERT<sub>400/4 tyg.</sub> po 12 tyg.: MD (95% CI) = -1,90 (-2,10; -0,80) – poprawa średnio o 1,9 pkt.
  - CERT<sub>400/4 tyg.</sub> po 24 tyg.: MD (95% CI) = -2,20 (-3,47; -0,93) – poprawa średnio o 2,2 pkt.
- Zmiana wyniku w skali BASMI:
  - CERT<sub>200/2 tyg.</sub> po 12 tyg.: MD (95% CI) = -0,60 (-0,95; -0,25) – poprawa średnio o 0,6 pkt.
  - CERT<sub>200/2 tyg.</sub> po 24 tyg.: MD (95% CI) = -0,60 (-0,95; -0,25) – poprawa średnio o 0,6 pkt.
  - CERT<sub>400/4 tyg.</sub> po 12 tyg.: MD (95% CI) = -0,50 (-0,79; -0,21) – poprawa średnio o 0,5 pkt.
  - CERT<sub>400/4 tyg.</sub> po 24 tyg.: MD (95% CI) = -0,50 (-0,99; -0,01) – poprawa średnio o 0,5 pkt.
- Zmiana wyniku w skali BASFI:
  - CERT<sub>200/2 tyg.</sub> po 12 tyg.: MD (95% CI) = -1,90 (-2,30; -0,80) – poprawa średnio o 1,9 pkt.
  - CERT<sub>200/2 tyg.</sub> po 24 tyg.: MD (95% CI) = -2,40 (-3,78; -1,02) – poprawa średnio o 2,4 pkt.
  - CERT<sub>400/4 tyg.</sub> po 12 tyg.: MD (95% CI) = -1,90 (-2,10; -0,80) – poprawa średnio o 1,9 pkt.
  - CERT<sub>400/4 tyg.</sub> po 24 tyg.: MD (95% CI) = -2,10 (-3,31; -0,89) – poprawa średnio o 2,1 pkt.

Spośród ocenianych kryteriów nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy jedynie dla CERT<sub>200/2 tyg.</sub> w zakresie odsetka pacjentów z odpowiedzią ASAS20 po 12 tyg.

#### CERT vs. ADA (porównanie pośrednie)

Wyniki porównania pośredniego między CERT i ADA, po okresie 12 tyg. wskazują na istotną statystycznie różnicę na korzyść CERT w zakresie:

- zmiany oceny aktywności choroby w skali BASDAI dla grupy łączonej CERT<sub>200/2 tyg.</sub> + CERT<sub>400/4 tyg.</sub>:  
MD [95% CI] = -0,90 (-1,71; -0,09);
- zmiany wyniku w skali BASFI:
  - CERT<sub>200/2 tyg.</sub>: MD [95% CI] = -1,30 (-2,30; -0,30) – poprawa średnio o 1,3 pkt.
  - CERT<sub>400/4 tyg.</sub>: MD [95% CI] = -1,30 (-2,23; -0,37) – poprawa średnio o 1,3 pkt.
  - CERT<sub>200/2 tyg.</sub>+CERT<sub>400/4 tyg.</sub>: MD [95% CI] = -1,30 (-2,06; -0,54) – poprawa średnio o 1,3 pkt.

Po 12 tyg. obserwacji nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy CERT i ADA w odniesieniu do:

- odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ASAS20,
- odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ASAS40,
- remisji częściowej wg kryteriów ASAS,
- nieaktywnej postaci choroby według ASDAS,
- znacznej poprawy wg ASDAS,
- odpowiedzi na leczenie wg BASDAI50,
- zmiany wyniku w skali ASDAS,
- zmiany wyniku w skali BASDAI (pacjenci otrzymujący CERT<sub>200 mg/2 tyg.</sub> oraz pacjenci otrzymujący CERT<sub>400 mg/4 tyg.</sub>),
- wyniku końcowego w skali BASDAI,
- wyniku końcowego w skali BASMI,
- wyniku końcowego w skali BASFI.

#### CERT vs. ETA (porównanie pośrednie)

Wyniki porównania pośredniego między CERT i ETA wskazują po 12 tyg. obserwacji na znamienne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej interwencji w zakresie:

- zmiany wyniku w skali ASDAS:
  - CERT<sub>200/2 tyg.</sub>: MD [95% CI] = -0,50 (-0,99; -0,01);
  - CERT<sub>400/4 tyg.</sub>: MD [95% CI] = -0,50 (-0,99; -0,02);
  - CERT<sub>200/2 tyg.</sub>+CERT<sub>400/4 tyg.</sub>: MD [95% CI] = -0,50 (-0,90; -0,10);
- wynik końcowy w skali BASDAI dla grupy łączonej stosującej obie dawki leku:
  - CERT<sub>200/2 tyg.</sub>+CERT<sub>400/4 tyg.</sub>: MD [95% CI] = -0,93 (-1,84; -0,02);
- zmiany wyniku w skali BASDAI dla grupy łączonej stosującej obie dawki leku:
  - CERT<sub>200/2 tyg.</sub>+CERT<sub>400/4 tyg.</sub>: MD [95% CI] = -1,10 (-2,09; -0,11);
- zmiana wyniku w skali BASMI:
  - CERT<sub>200/2 tyg.</sub>: MD [95% CI] = -0,60 (-1,14; -0,06) - poprawa średnio o 0,6 pkt.

- CERT<sub>400/4 tyg.</sub>: MD [95% CI] = -0,60 (-1,13; -0,07) - poprawa średnio o 0,6 pkt.
- CERT<sub>200/2 tyg.</sub>+CERT<sub>400/4 tyg.</sub>: MD [95% CI] = -0,60 (-1,09; -0,11) - poprawa średnio o 0,6 pkt.
- zmiana wyniku w skali BASFI:
  - CERT<sub>200/2 tyg.</sub>: MD [95% CI] = -1,20 (-2,23; -0,17) – poprawa średnio o 1,2 pkt.
  - CERT<sub>400/4 tyg.</sub>: MD [95% CI] = -1,20 (-2,16; -0,24) – poprawa średnio o 1,2 pkt.
  - CERT<sub>200/2 tyg.</sub>+CERT<sub>400/4 tyg.</sub>: MD [95% CI] = -1,20 (-2,00; -0,40) – poprawa średnio o 1,2 pkt.

Wyniki porównania pośredniego między CERT i ETA wskazują na brak istotnych statystycznie różnic po 12 tyg. obserwacji w odniesieniu do:

- odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ASAS20,
- odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ASAS40,
- odpowiedzi na leczenie wg BASDAI50,
- aktywności choroby wg kryteriów ASDAS,
- zmiany wyniku w skali BASDAI - dla grup stosujących CERT<sub>200 mg/2 tyg.</sub> oraz CERT<sub>400 mg/4 tyg.</sub>
- wyniku końcowego w skali BASDAI - dla grup stosujących CERT<sub>200 mg/2 tyg.</sub> oraz CERT<sub>400 mg/4 tyg.</sub>

#### CERT vs. GOL (porównanie pośrednie)

Wyniki porównania pośredniego między CERT i GOL wskazują na brak istotnych statystycznie różnic po 12 tyg. obserwacji w odniesieniu do wszystkich ocenianych punktów końcowych, tj.:

- odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ASAS20,
- odpowiedzi na leczenie wg kryteriów ASAS40,
- remisji częściowej wg kryteriów ASAS,
- odpowiedzi na leczenie wg BASDAI50,
- aktywności choroby wg kryteriów ASDAS,
- wyniku końcowego w skali BASDAI,
- wyniku końcowego w skali BASMI,
- zmiany wyniku w skali BASFI.

#### *Skuteczność długookresowa*

Obserwowana w badaniu RAPID-axSpA szybka poprawa w ocenianych parametrach klinicznych pacjentów z osiową SpA leczonych CERT przez 24 tyg. została utrzymana w trakcie fazy zaślepionej do 48 tygodnia i fazy przedłużonej badania do 96 tygodnia, zarówno w przypadku ZZSK jak i nr-axSpA. Utrzymującą się skuteczność leczenia obserwowano dla obu zastosowanych dawek: CERT<sub>200/2 tyg.</sub> i CERT<sub>400/4 tyg.</sub>

#### *Skuteczność praktyczna*

W ramach oceny skuteczności praktycznej przedstawiono wyniki z abstraktu EULAR 2015, w którym przedstawiono skumulowane prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów z ZZSK (N=109), ŁZS (N=276) lub nieodróżnicowaną SpA (N=156) przez pierwszy rok leczenia CERT w praktyce klinicznej, które oceniono na podstawie szwedzkiego rejestru *Swedish Rheumatology Quality Register*. Skumulowane prawdopodobieństwo przeżycia w grupie osób nie otrzymujących wcześniej LMPCh wynosiło odpowiednio 97%, 92%, 82% i 82% po 3, 6, 9 i 12 miesiącach leczenia, a w grupie leczonych wcześniej co najmniej 1 biologicznym LMPCh: 76%, 54%, 43% i 38% po 3, 6, 9 i 12 miesiącach terapii.

#### *Bezpieczeństwo*



Bezpieczeństwo terapii CERT w leczeniu nr-axSpA w porównaniu z PLC oceniono w badaniu RAPID-axSpA. Analizę bezpieczeństwa CERT przeprowadzono łącznie w populacji pacjentów z ZZSK i nr-axSpA.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie zdarzeń niepożądanych wynikających z leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*, TEAEs) do 16. tygodnia. Najczęściej raportowanymi TEAEs do 16. tygodnia leczenia były infekcje i zakażenia, a częstość ich występowania była zbliżona pomiędzy ramieniem CERT a grupą kontrolną.

Po 96 tygodniach badania u pacjentów leczonych CERT częstotliwość ogólnych TEAEs wynosiła 88,6%, ciężkich TEAEs - 9,8%, TEAEs związane z lekiem – 47,0%, poważne działania niepożądane - 13,0%, a TEAEs prowadzące do przerwania leczenia – 11,1%. Najczęściej raportowano infekcje i zakażenia (62,2%), zaburzenia mięśniowo szkieletowe i tkanki łącznej (27,9%), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (26,3%), badania diagnostyczne (24,4%) oraz zaburzenia żołądka i jelit (22,9%). W badaniu klinicznym RAPID-axSpA nie odnotowano zgonów.

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Cimzia do działań niepożądanych występujących często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) zaliczają się: zakażenia bakteryjne (w tym ropień przewodu pokarmowego), zakażenia wirusowe (w tym zakażenia wirusem półpaśca, wirusem brodawczaka, wirusem grypy), zaburzenia przebiegające z eozynofilią, leukopenia (w tym neutropenia, limfopenia), bóle głowy (w tym migrena), zaburzenia czucia, nadciśnienie tętnicze, nudności, zapalenie wątroby (w tym zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych), wysypka, gorączka, ból (o dowolnej lokalizacji), osłabienie, świąd (o dowolnej lokalizacji), reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

### Ograniczenia

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

- W celu porównania skuteczności CERT z ADA, ETA i GOL konieczne było przeprowadzenie porównań pośrednich, które charakteryzują się mniejszą wiarygodnością niż badania *head-to-head*. Porównania pośrednie były możliwe do przeprowadzenia jedynie dla 12-tyg. okresu obserwacji - nie było możliwości porównania wyników dla 24-tygodniowego okresu.
- Badania włączone do przeglądu systematycznego dotyczą populacji szerszej niż populacja wskazana we wniosku refundacyjnym, zwłaszcza w zakresie wymaganych programem zmian typowych w obrazie rezonansu magnetycznego, obecności antygenu HLA-B27 oraz konieczności wcześniejszego przyjmowania  $\geq 2$  NLPZ albo konwencjonalnych LMPCh (sulfasalazyna lub metotreksat) po niepowodzeniu leczenia co najmniej jednym wstrzyknięciem dostawowym metyloprednizolonu.
- Brak jest badań porównujących CERT z naturalnym przebiegiem nr-axSpA, w szczególności w dłuższym okresie obserwacji, co jest istotne w przypadku chorób o stabilnym przebiegu.
- Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii jest zakłócona przez działanie terapii dodanych (BSC), w tym leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych.
- Brak jest wyników dla chorych na ciężką postać nr-axSpA we wszystkich włączonych badaniach, przy czym analizowano chorych z aktywną chorobą ocenioną w skali BASDAI na  $\geq 4$ . Należy jednak podkreślić, że nie odnaleziono definicji ciężkiej postaci nr-axSpA.
- Długookresowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa obarczona jest znaczną niepewnością z uwagi na:
  - brak ramienia PLC,
  - brak zaślepienia w okresie raportowania powyżej 24 tyg.,
  - brak zaprezentowania danych radiograficznych, co uniemożliwia przeprowadzenie analizy progresji choroby z nr-axSpA do ZZSK.

- Wyniki dotyczące skuteczności praktycznej mają ograniczone zastosowanie w ocenianym zagadnieniu, gdyż uwzględniona w badaniu populacja nie odpowiada ocenianej populacji w zakresie wskazania oraz linii leczenia.
- Metodyka niektórych z włączonych badań ogranicza ich wiarygodność z uwagi na niedokładny opis lub brak opisu randomizacji oraz brak opisu metody zaślepienia, a także różnice w kryteriach włączenia/wykluczenia chorych i okresie obserwacji pomiędzy badaniami (16 tyg. badania GO-AHEAD, 12 tyg. pozostałe badania).

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

- Brak analizy w podgrupach (ze stratyfikacją względem, np. wieku, równoczesnego/uprzedniego stosowania leków, takich jak LMPCh, NLPZ czy inne inhibitory TNF, charakterystyki nr-axSpA, wyników badań laboratoryjnych) uniemożliwia określenie subpopulacji, która potencjalnie mogłaby osiągać najwyższą korzyść z leczenia CERT.
- Nie analizowano wpływu porównywanych interwencji na przeżycie.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

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

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

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

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

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

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 125 955 zł (3 x 41 985 zł).*

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

Ocenę opłacalności stosowania certolizumabu przeprowadzono z zastosowaniem:

- Analizy użyteczności kosztów (ang. *cost-utility analysis*, CUA) dla porównania z opieką standardową (ang. *best supportive care*, BSC) w dożywotnim horyzoncie czasowym, z perspektywy wspólnej. Uwzględniono koszty leków, ich podania, koszt standardowej opieki, obejmujący koszt leczenia działań niepożądanych, koszt kwalifikacji i monitorowania.
- Analizy minimalizacji kosztów (ang. *cost-minimisation analysis*, CMA) dla porównania z ADA, ETA i GOL, w horyzoncie czasowym równym 1,5 roku (78 tygodni) z perspektywy NFZ, którą

można uznać na tożsamą z perspektywą wspólną (przyjęto założenie o finansowaniu komparatorów przez NFZ). Uwzględniono koszty leków i podania uznając pozostałe koszty za nieróżniące.

#### Wyniki CUA

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w porównaniu do BSC, inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost-utility ratio*, ICUR) wynosi:

- 206 701 zł/QALY bez uwzględnienia RSS;
- [REDAKTOWANE] przy uwzględnieniu zaproponowanego RSS.

Obie powyższe wartości wskazują na brak efektywności kosztowej CERT względem BSC. Należy podkreślić, że model nie odpowiada zapisom programu lekowego, dlatego powyższych wyników CUA nie można traktować jako prawidłowych i wiarygodnych dla wnioskowanego programu lekowego.

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, wartość progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu, wynosi 2 584,94 zł za opakowanie leku, co jest wartością niższą od wnioskowanej ceny zbytu netto.

#### Wyniki CMA

W przypadku nieuwzględnienia RSS dla wnioskowanego leku koszty całkowite prowadzenia leczenia certolizumabem pegol wyniosły 53 181 zł i były wyższe w stosunku do kosztów leczenia adalimumabem, etanerceptem lub golimumabem odpowiednio o 7 445 zł, 10 708 zł i 15 751 zł.

Analiza uwzględniająca zaproponowany RSS wykazała, że koszty całkowite terapii certolizumabem pegol wyniosły [REDAKTOWANE] i były niższe od terapii z wykorzystaniem adalimumabu, etanerceptu i golimumabu odpowiednio o [REDAKTOWANE]

Analiza oparta na cenie leku Cimzia uwzględniającej RSS wykazała, że dla większości scenariuszy terapia certolizumabem pegol pozostaje tańsza od terapii ADA, ETA i GOL. Wyjątkami są scenariusz zakładający podawanie leków w trybie związanym z hospitalizacją oraz scenariusz zakładający podawanie wszystkich dawek leków w trybie ambulatoryjnym, w których to terapia certolizumabem jest droższa od terapii golimumabem.

#### Ograniczenia

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej ma wpływ kilka czynników:

- Dostarczony przez wnioskodawcę model do analizy CUA nie odpowiada zapisom wnioskowanego programu lekowego, co wynika z faktu, że:
  - model nie uwzględnia, wymaganych w programie lekowym, ocen skuteczności terapii po 24 i 36 tygodniach terapii;
  - przyjęty w modelu czas stosowania leku nie jest ograniczony do 18 miesięcy;
  - populacja uwzględniona w modelu nie odpowiada populacji wnioskowanej pod względem przebytych linii leczenia.
- Model CUA nie uwzględnia możliwości polepszenia stanu zdrowia pacjenta – brak możliwości uwzględnienia remisji choroby dodatkowo ogranicza jego wiarygodność.
- W modelu CMA nie uwzględniono możliwości przerwania leczenia w 24 i 36 tygodniu od rozpoczęcia terapii w ramach ponownej oceny odpowiedzi na leczenie.
- Wątpliwości w analizie CMA budzą przyjęte wartości odsetka pacjentów leczonych w programie lekowym po 12 tygodniach (48%), które są wyższe niż przyjęte w modelu dla

adalimumabu (37%). Założenie to może wpływać na korzyść certolizumabu - trzy pierwsze podania CERT generują wyższe koszty niż dawki późniejsze, dlatego zawyżanie odsetka leczonych aktywnie pacjentów, podobnie jak wydłużanie horyzontu czasowego, skutkuje większym „rozmyciem” początkowych wyższych kosztów CERT.

Na niepewność wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej ma wpływ kilka czynników:

- Brak badań typu *head-to-head* porównujących poszczególne inhibitory TNF-alfa determinuje konieczność bazowania na mniej wiarygodnych wynikach porównania pośredniego.
- Wnioskodawca nie przedstawił wyników CUA z perspektywy płatnika publicznego.
- Duże wątpliwości budzi podejście do szacowania kosztów BSC, przy oszacowaniu których przyjęto koszty obliczone dla Wielkiej Brytanii bez uwzględnienia różnic w systemach opieki zdrowotnej jakie występują między porównywanymi krajami.

#### *Obliczenia własne Agencji*

Agencja przeprowadziła własne obliczenia w ramach CMA uwzględniając założenia uwzględnione w analizie dla leku Humira (adalimumab) – raport Agencji nr. OT.4351.6.2016, tzn. odsetek leczonych po 12 tygodniu – 37% oraz odsetek leczonych po 24 tygodniu – 24%, zamiast uwzględnionych w niniejszym modelu CMA (odsetek leczonych po 12 tygodniach – 48,45%, brak zmiany odsetka leczonych po 24 tygodniach).

Wyniki uwzględniające zaproponowany RSS pozwalają stwierdzić, że stosowanie CERT jest tańsze od stosowania ADA i ETA. Jedynie w przypadku golimumabu następuje zmiana wnioskowania – stosowanie CERT jest droższe od stosowania GOL o [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. 2015 poz. 345)**

Rola dostępnych alternatywnych terapii spondyloartropatii osiowych jest w znacznym stopniu niedoprecyzowana. W ogólnych wytycznych dla SpA wskazuje się na mnogość możliwych opcji terapeutycznych i uzależnia się leczenie od indywidualnych uwarunkowań pacjenta, a jednoznaczne wskazanie alternatywnej, refundowanej technologii medycznej jest utrudnione ze względu na ilość możliwych schematów oraz czasów terapii. Wskazywane opcje terapeutyczne, takie jak NLPZ czy LMPCh mogą być traktowane jako leczenie towarzyszące, a nie alternatywa do stosowania CERT, na co wskazuje konstrukcja badania RAPID-axSpA, która mimo iż w założeniu odnosiła się do porównania certolizumabu vs placebo, dopuszczała stosowanie leczenia towarzyszącego w postaci NLPZ i LMPCh.

Wytyczne wskazują, że inhibitory TNF- $\alpha$  stanowią użyteczną opcję terapeutyczną dla pacjentów z nr-axSpA, którzy nie odpowiedzieli właściwie na terapię NLPZ, w szczególności dla chorych z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych lub podwyższonym poziomem CRP. Obecnie jednak żaden z inhibitorów TNF- $\alpha$  nie jest refundowany w ocenianym wskazaniu. W związku z brakiem aktywnego, refundowanego komparatora dla wnioskowanej substancji można uznać, że nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Zakładając, że leki z grupy TNF- $\alpha$  byłyby finansowane ze środków we wnioskowanym wskazaniu na warunkach, w których refundowane są w innych wskazaniach, dokonano oszacowań ceny, przy której koszt stosowania certolizumabu nie jest wyższy od kosztu stosowania najtańszego leku z grupy TNF- $\alpha$ , tj. golimumabu. Obliczona w ten sposób przez Agencję urzędowa cena zbytu leku Cimzia wynosi 3 017,47 zł za opakowanie.

#### **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.

Oceny wpływu na budżet płatnika objęcia refundacją terapii certolizumabem we wnioskowanym wskazaniu dokonano w 2-letnim horyzoncie czasowym. Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Populację docelową stosującą wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym oszacowano na 695 osób w pierwszym roku i 1 175 osób w drugim roku finansowania.

Wydatki związane z włączeniem do refundacji produktu leczniczego Cimzia (certolizumab) we wnioskowanym wskazaniu spowodują wzrost kosztów płatnika na poziomie 40,2 [29,1 – 48,8] mln zł w pierwszym roku refundacji oraz ok. 67,5 [46,7-86,1] mln zł w drugim roku finansowania. Przy uwzględnieniu wprowadzenia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wydatki płatnika wzrosną o [redacted] w odpowiednio pierwszym i drugim roku refundacji.

#### Ograniczenia

Na niepewność wnioskowania na podstawie analizy wpływu na budżet ma wpływ kilka czynników:

- Niepewne jest oszacowanie wielkości populacji docelowej, wynikające z braku jednoznacznych wskaźników epidemiologicznych dla chorych na nr axSpA oraz braku danych, które umożliwiłyby precyzyjne oszacowanie liczby pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego w zakresie występowania wymaganych obiektywnych objawów przedmiotowych zapalenia.
- Brak danych na temat odsetków pacjentów przerywających leczenie w wyniku sprawdzenia jego skuteczności, które ma miejsce w programie co 12 tygodni.

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Oszacowania analityków wskazują, że pomimo zaproponowanego RSS koszt stosowania certolizumabu jest wyższy od kosztu golimumabu, mimo że brak jest dowodów na wyższą skuteczność CERT. Z tego powodu zasadne byłoby zaproponowanie w ramach RSS mechanizmu, który w większym stopniu obniżyłby koszt stosowania certolizumabu.

#### Uwagi do zapisów programu lekowego

Konieczne wydaje się precyzyjne określenie sposobu mierzenia czasu leczenia. Przy obecnym brzmieniu zapisu nie jest jasne czy ograniczenie leczenia do 18 miesięcy dotyczy tylko ciągłego stosowania leku przez wskazany okres czasu, czy również ma zastosowanie w przypadku pacjentów,

u których zaprzestawano podawania leku a następnie ponownie włączano ich do programu, w ten sposób że łączny czas leczenia nie może przekroczyć 18 miesięcy.

Warte rozważenia byłoby również wprowadzenie zapisu o stopniowym odstawieniu leku po 18 miesiącach, dostosowanym indywidualnie do chorego, które byłoby bardziej korzystne od nagłego przerwania terapii.

Zasadne jest rozważenie, czy jest konieczne monitorowanie stężenia aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (ALAT) i odczynu Biernackiego (OB.), gdyż, jak wskazują eksperci, monitorowanie CRP (białko C-reaktywne, ang. *C Reactive Protein*) może być wystarczające. Również wykonywanie badań dodatkowych, takich jak np. badanie ogólne moczu, elektrolity, wykonywanie badania RTG stawów krzyżowo – biodrowych może nie być konieczne.

Zgodnie z ChPL substancje metotreksat i sulfalazyna mogą być stosowane również w niższych dawkach niż wynika to z zapisów wnioskowanego programu lekowego (PL). Należy rozważyć, czy zapisy przedmiotowego PL nie powinny umożliwiać stosowania tych substancji również w niższych dawkach, np. uzależniając je od wyników terapii i występowania działań niepożądanych.

Ponadto, nie określono minimalnego czasu stosowania sulfalazyny, co warto byłoby doprecyzować.

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

Wnioskodawca w ramach analizy racjonalizacyjnej zaproponował rozwiązanie, polegające na wprowadzeniu odpowiedników dla trastuzumabu i rytuksymabu, dla których zbliża się termin wygaśnięcia praw ochrony patentowej, co wiązałoby się z generacją oszczędności już w 2016 roku. Przyjęto założenie, że wprowadzone leki generyczne będą miały cenę niższą o 25% od obecnych preparatów.

Wprowadzenie przedstawionych rozwiązań spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości 47,3 mln zł rocznie, co jest kwotą większą niż oszacowane w analizie wpływu na budżet wydatki.

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

Odnaleziono 9 dokumentów dotyczących ocenianego wskazania lub spondyloartropatii ogółem.

- *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE 2016, Wielka Brytania)
- *American College of Rheumatology/ Spondylitis Association of America/ Spondyloarthritis Research and Treatment Network* (ACR/SAA/SRTN 2015, USA)
- *European League Against Rheumatism* (EULAR 2015, Europa)
- Australijska grupa ekspertów reumatologii oraz radiologii (Robinson 2014, Australia)
- *Canadian Rheumatology Association/ Spondyloarthritis Research Consortium of Canada* – (CRA/SPARCC 2014, Kanada)
- Stanisławska-Biernat 2012 (opracowanie na podstawie EULAR i ASAS, Polska)
- *Assessments in Ankylosing Spondylitis International Society - European League Against Rheumatism* (ASAS-EULAR 2010, międzynarodowe)
- *British Society of Rheumatology* (BSR 2015, Wielka Brytania)
- *Sociedad Espanola Reumatologia* (SER 2015, Hiszpania)

Wytyczne jednoznacznie wskazują, że inhibitory TNF stanowią użyteczną opcję terapeutyczną dla pacjentów z nr-axSpA, którzy nie odpowiedzieli właściwie na terapię NLPZ, w szczególności dla chorych z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych i/lub podwyższonym poziomem CRP. Rekomendacje nie wskazują jednak na przewagę żadnego z dostępnych inhibitorów TNF, a wybór leczenia powinien być

podjęty po omówieniu z pacjentem zalet i wad dostępnego leczenia. Należy zwrócić uwagę, iż bardziej od innych leków biologicznych bądź wolnodziałających leków przeciwreumatycznych zaleca się przejście na inny inhibitor TNF.

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne dotyczące certolizumabu w ocenianym wskazaniu, z czego wszystkie były pozytywne dla ocenianej technologii medycznej:

- *Haute Autorité de Santé* (HAS 2014, Francja)
- *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG 2013, Walia)
- *Scottish Medicines Consortium* (SMC 2013, Szkocja).

W rekomendacjach zwrócono głównie uwagę na skuteczność CERT wykazaną w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu. Podkreślono także, że nr-axSpA jest chorobą przewlekłą, a jej ciężka postać jest schorzeniem bolesnym i ograniczającym zdolności czynnościowe. Z drugiej strony odnotowano, iż obecne dowody na skuteczność kliniczną CERT nie porównują tej technologii z leczeniem aktywnym innymi inhibitorami TNF, dlatego też nie oczekuje się dodatkowego wpływu na zdrowie publiczne w leczeniu axSpA w porównaniu z istniejącym leczeniem alternatywnym.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Humira jest finansowany w 13 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym 3 o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita* (Słowenia, Słowacja, Grecja). W żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 06.04.2016 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.2897.2015.3.KB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Cimzia, certolizumab pegol, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 2 ampułkostrzykawkę w opakowaniu, kod EAN 5909990734894, w programie lekowym „Leczenie certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M 46.8)”, 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. 2015 poz. 345.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 89/2016 z dnia 22 sierpnia 2016 roku w sprawie oceny leku Cimzia (certolizumab pegol) kod EAN: 5909990734894, we wskazaniu: leczenie certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8).

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 89/2016 z dnia 22 sierpnia 2016 roku w sprawie oceny leku Cimzia (certolizumab pegol) kod EAN: 5909990734894, we wskazaniu: leczenie certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8).
2. Raport nr OT.4351.13/2016. Wniosek o objęcie refundacją leku Cimzia (certolizumab) w ramach programu lekowego: Leczenie certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8). Analiza weryfikacyjna.