



## **Rekomendacja nr 35/2016**

**z dnia 24 czerwca 2016 r.**

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

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

### **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 ŁZS stwierdza, że w większości porównań pośrednich nie wykazano istotnej statystycznie przewagi CZP nad innymi inhibitorami TNF- $\alpha$ , dla wielu punktów końcowych wykazano istotne statystycznie różnice wskazujące na mniejszą skuteczność certolizumabu, a tylko dla jednego porównania, w jednym punkcie końcowym, dla jednej dawki CZP wykazano statystycznie istotną różnicę na korzyść ocenianej interwencji. Biorąc pod uwagę ograniczoną wiarygodność porównań pośrednich, zwłaszcza w przypadku wysokiej heterogeniczności uwzględnionych w nim badań, nie można jednoznacznie wnioskować o mniejszej skuteczności ani o równoważności certolizumabu nad terapiami alternatywnymi, które obecnie są stosowane i refundowane w tym wskazaniu w Polsce.

W porównaniu do placebo stosowanie certolizumabu pegol wiąże się z istotnie statystycznie wyższą częstością występowania infekcji górnych dróg oddechowych oraz reakcji w miejscu podania. Informacje zawarte w PSUR oraz w komunikatach FDA wskazują na potencjalną możliwość wystąpienia poważnych działań niepożądanych, w tym nowotworów.

Przy braku uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) terapia certolizumabem jest najdroższą spośród wszystkich alternatywnych terapii, a pomimo uwzględnienia instrumentu



dzielenia ryzyka pozostaje droższa od terapii golimumabem, wobec czego nie jest technologią konkurencyjną na rynku inhibitorów TNF-alfa. Jednocześnie wnioskowanie o różnicach w kosztach technologii jest ograniczone z uwagi na wykorzystanie w modelu danych charakteryzujących się dużą niepewnością (odsetek osób nie odpowiadających na leczenie oraz osób z niską aktywnością choroby), nieuwzględnieniem w modelu możliwości stosowania inhibitorów TNF-alfa w kolejnych liniach leczenia biologicznego oraz możliwości ponownego włączenia pacjenta do programu lekowego.

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

Wobec braku dowodów na wyższą skuteczność certolizumabu nad obecnie refundowanymi inhibitorami TNF- $\alpha$  oraz faktem, że niektóre wyniki mogą wręcz wskazywać na jego mniejszą skuteczność, zasadne byłoby obniżenie kosztu terapii certolizumabem poniżej kosztu najtańszego inhibitora TNF- $\alpha$ .

### **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 nowej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Łuszczycowe zapalenie stawów jest przewlekłą autoimmunologiczną chorobą zapalną, zaliczaną do grupy spondyloartropatii. Choroba charakteryzuje się występowaniem zapalenia stawów obwodowych, kręgosłupa lub przyczepów ścięgniastych u osoby z łuszczycą skóry lub paznokci. Wyróżnia się 5 postaci ŁZS:

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

Dotychczas nie poznano dokładnej przyczyny choroby, pod uwagę bierze się wpływ czynników genetycznych w powiązaniu z czynnikami immunologicznymi i środowiskowymi. W rozwoju ŁZS istotną rolę odgrywa wpływ genów układu HLA. Ponadto, w rozwoju ŁZS istotną rolę odgrywa nieprawidłowa odpowiedź limfocytów T zapoczątkowana przez wpływ mikroorganizmów, procesów zapalnych oraz urazów. Wpływ na rozwój ŁZS mają niektóre cytokiny powodujące proliferację m.in. TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 i IL-10 oraz te same mechanizmy, które odpowiadają za rozwój zmian skórnych w przebiegu łuszczycy.

Łuszczycowe zapalenie stawów charakteryzuje się zmiennym przebiegiem, z okresami zaostrzeń i remisji, prowadzi z czasem do inwalidztwa. W chorobie o ciężkim przebiegu, zwłaszcza gdy występuje równocześnie postać obwodowa i osiowa, po kilku latach dochodzi do zniekształcenia stawów i niesprawności. W łagodniejszym przebiegu występują okresy zaostrzeń i częściowej remisji oraz stopniowo narastające ograniczenie ruchomości stawów. Ze względu na współistnienie zmian skórnych i zmian stawowych w ŁZS dochodzi do znacznego upośledzenia jakości życia chorego.

Dane epidemiologiczne w dostępnym piśmiennictwie wskazują, że ŁZS występuje u około 5-30% chorych na łuszczycę, którzy stanowią około 2% populacji. Choroba występuje równie często u kobiet i u mężczyzn, jednak ma różny przebieg w zależności od płci - postać z zajęciem stawów kręgosłupa występuje 3 razy częściej u mężczyzn. ŁZS rozpoczyna się zazwyczaj między 20. a 50. r.ż., zdarza się również postać młodzieńcza, przeważnie pomiędzy 9. a 12. r.ż.

### **Alternatywna technologia medyczna**

W leczeniu farmakologicznym ŁZS stosuje się przede wszystkim:

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

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

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

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Certolizumab pegol (substancja czynna leku Cimzia) ma powinowactwo do ludzkiej cytokiny TNF $\alpha$  (czynnik martwicy nowotworu alfa, ang. *Tumor Necrosis Factor alpha*), która odgrywa zasadniczą rolę w procesach zapalnych. Certolizumab pegol w sposób wybiórczy neutralizuje jej działanie, ale nie

neutralizuje limfotoksyny  $\alpha$  (TNF $\beta$ ). Wykazane działanie ocenianej substancji obejmuje neutralizację zarówno błonowej, jak i rozpuszczalnej formy ludzkiej TNF $\alpha$  w sposób zależny od dawki.

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

### Ocena skuteczności i bezpieczeństwa

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

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

Ocenę kliniczną oparto na 8 badaniach pierwotnych z randomizacją:

- 1 badaniu porównującym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania certolizumabu pegol (CZP) z placebo:

- badanie RAPID-PsA: N=412 ( $n_{CZP200mg}=138$ ,  $n_{CZP400mg}=135$ ,  $n_{PLC}=136$ ), okres obserwacji: 216 tygodni (analiza podst. 24-tyg.),

oraz 7 badaniach porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania komparatorów w porównaniu z placebo w celu przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólny komparator:

- 1 RCT dla golimumabu:
  - GO-REVEAL: N=405 ( $n_{GOL50mg}=146$ ,  $n_{GOL100mg}=146$ ,  $n_{PLC}=113$ ), okres obserwacji: 24 tygodnie faza zaślepienia, *open-label* – 5 lat,
- 2 RCT dla adalimumabu:
  - *Genovese 2007*: N=102 ( $n_{ADA}=51$ ,  $n_{PLC}=51$ ), okres obserwacji: 24 tygodnie (faza zaślepienia 12 tyg. i faza *open-label* 12 tyg.),
  - ADEPT: N=315 ( $n_{ADA}=153$ ,  $n_{PLC}=162$ ), okres obserwacji: 144 tygodnie (faza zaślepienia 24 tyg.),
- 2 RCT dla etanerceptu:
  - *Mease 2000*: N=60 ( $n_{ETA}=30$ ,  $n_{PLC}=30$ ), okres obserwacji: 12 tygodni,
  - *Mease 2004*: N=205 ( $n_{ETA}=101$ ,  $n_{PLC}=104$ ), okres obserwacji: 24 tygodnie faza zaślepienia i 24 tyg. faza *open-label*,
- 2 RCT dla infliksymabu:
  - IMPACT: N=104 ( $n_{INF}=52$ ,  $n_{PLC}=52$ ), okres obserwacji: 16 tygodnie faza zaślepienia i 34 tyg. faza *open-label*,
  - IMPACT 2: N=200 ( $n_{INF}=100$ ,  $n_{PLC}=100$ ), okres obserwacji: 24 tygodnie faza zaślepienia i 30 tyg. faza *open-label*.

Skuteczność została oceniona według kryteriów odpowiedzi na leczenie w powszechnie stosowanych skalach dla RZS: kryteria *American College of Rheumatology* – ACR; skalach dedykowanych dla ŁZS: *Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria* - PsARC, *Patient Specific Index* - PASI, lub ogólnie stosowanych skalach: zwalidowany *Health Assessment Questionnaire Disability Index* - HAQ-DI oraz kwestionariusz oceny stanu zdrowia SF-36.

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

W przypadku skali PsARC uznaje się, że pacjent wykazuje odpowiedź, gdy odnotuje się poprawę w dwóch z czterech kryteriów określonych dla tej skali obejmujących bolesność i obrzęk stawów oraz ogólną ocenę lekarza i pacjenta, w tym obowiązkowo w zakresie bólu/tkliwości lub obrzęku stawów oraz bez pogorszenia w żadnym z pomiarów.

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

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

### Skuteczność

W ramach dokonanych porównań pośrednich wykazano istotną statystycznie przewagę certolizumabu tylko w jednym porównaniu, dla jednej dawki certolizumabu, dla jednego punktu końcowego – dotyczy to liczby obrzękniętych stawów w porównaniu CZP (200 mg) z infliksymbem:

- MD (95% CI) = -2,72 (-5,42; -0,02)

Dla wielu porównań odnotowano natomiast istotnie statystycznie różnice na korzyść komparatorów nad CZP (dawka 200 mg co 2 tyg. lub 400 mg co 4 tyg.). Dotyczy to następujących punktów końcowych:

- a) na korzyść adalimumabu:
  - odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 w 12 tygodniu:
    - dawka 200 mg: względne ryzyko (*relative risk*, RR, 95% CI) = 0,33 (0,13; 0,82);
    - dawka 400 mg: RR=0,30 (0,12; 0,74);
    - łącznie: RR (95% CI) = 0,31 (0,13; 0,77);
  - odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PASI50:
    - w 12 tyg. dawka 400 mg: RR (95% CI) = 0,47 (0,23; 0,96);
    - w 12 tyg. łącznie: RR (95% CI) = 0,50 (0,25; 0,99);
    - w 24 tyg. dawka 200 mg: RR (95% CI) = 0,41 (0,19; 0,88);
    - w 24 tyg. dawka 400 mg: RR (95% CI) = 0,40 (0,19; 0,85);
    - w 24 tyg. łącznie: RR (95% CI) = 0,40 (0,19; 0,86);
  - odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PASI75 w 24 tygodniu:

- dawka 200 mg: RR (95% CI) = 0,10 (0,01; 0,76);
  - dawka 400 mg: RR (95% CI) = 0,10 (0,01; 0,74);
  - łącznie: RR (95% CI) = 0,10 (0,01; 0,75);
- b) na korzyść etanerceptu:
- odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 w 12 tygodniu obserwacji:
    - dawka 200 mg: RR (95% CI) = 0,58 (0,34; 0,99)
    - dawka 400 mg: RR (95% CI) = 0,52 (0,03; 0,89)
    - łącznie: RR (95% CI) = 0,54 (0,32; 0,93)
  - odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 w 12 tygodniu obserwacji:
    - dawka 200 mg: RR (95% CI) = 0,31 (0,11; 0,88)
    - dawka 400 mg: RR (95% CI) = 0,28 (0,10; 0,80)
    - łącznie: RR (95% CI) = 0,30 (0,11; 0,83)
- c) na korzyść infliksymabu:
- odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 w 12.– 16. tygodniu obserwacji:
    - dawka 200 mg: RR (95% CI) = 0,42 (0,23; 0,75)
    - dawka 400 mg: RR (95% CI) = 0,37 (0,21; 0,68)
    - łącznie: RR (95% CI) = 0,40 (0,22; 0,70)
  - odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 w 12.– 16. tyg. obserwacji:
    - dawka 200 mg: RR (95% CI) = 0,22 (0,07; 0,73)
    - dawka 400 mg: RR (95% CI) = 0,20 (0,06; 0,66)
    - łącznie: RR (95% CI) = 0,21 (0,07; 0,68)
  - odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 w 24 tyg. obserwacji:
    - dawka 400 mg: RR (95% CI) = 0,31 (0,10; 0,94)
    - łącznie: RR (95% CI) = 0,33 (0,11; 0,98)
  - odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PsARC w 12. – 16. tygodniu obserwacji:
    - dawka 200 mg: RR (95% CI) = 0,63 (0,43; 0,91)
    - dawka 400 mg: RR (95% CI) = 0,57 (0,39; 0,83)
    - łącznie: RR (95% CI) = 0,60 (0,42; 0,87)
  - odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PASI50 w 12.– 16. tygodniu obserwacji:
    - dawka 200 mg: RR (95% CI) = 0,27 (0,12; 0,58)
    - dawka 400 mg: RR (95% CI) = 0,24 (0,11; 0,53)
    - łącznie: RR (95% CI) = 0,26 (0,12; 0,55)
  - odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PASI50 w 24 tygodniu obserwacji:
    - dawka 200 mg: RR (95% CI) = 0,29 (0,13; 0,64)
    - dawka 400 mg: RR (95% CI) = 0,28 (0,12; 0,63)
    - łącznie: RR (95% CI) = 0,28 (0,13; 0,63)
  - odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PASI75 w 12.– 16. tygodniu obserwacji:
    - dawka 200 mg: RR (95% CI) = 0,12 (0,03; 0,48)
    - dawka 400 mg: RR (95% CI) = 0,13 (0,03; 0,49)
    - łącznie: RR (95% CI) = 0,12 (0,03; 0,48)
  - odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PASI75 w 24 tygodniu obserwacji:
    - dawka 200 mg: RR (95% CI) = 0,08 (0,01; 0,60)

- dawka 400 mg: RR (95% CI) = 0,08 (0,01; 0,58)
- łącznie: RR (95% CI) = 0,08 (0,01; 0,59)
- odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PASI90 w 12.– 16. tygodniu obserwacji:
  - dawka 400 mg: RR (95% CI) = 0,10 (0,01; 0,93)
  - łącznie: RR (95% CI) = 0,11 (0,01; 0,97)
- zmiana sprawności chorego oceniana w skali HAQ-DI w 12.-16 tyg. i 24. tygodniu dla wyrażona w postaci średniej ważonej różnic (mean difference, MD);
  - dawka 200 mg: MD (95% CI) = 0,33 (0,22; 0,44) w 12.-16 tyg.
  - dawka 400 mg: MD (95% CI) = 0,39 (0,29; 0,49) w 12.-16 tyg.
  - łącznie: MD (95% CI) = 0,36 (0,26; 0,46) w 12.-16 tyg.
  - dawka 200 mg: MD (95% CI) = 0,37 (0,11; 0,63) w 24 tyg.
  - dawka 400 mg: MD (95% CI) = 0,46 (0,20; 0,72) w 24 tyg.
  - łącznie: MD (95% CI) = 0,41 (0,15; 0,67) w 24 tyg.
- d) na korzyść golimumabu we wszystkich analizowanych dawkach:
  - odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 w 12. – 14. tygodniu obserwacji:
    - dawka 200 mg: RR (95% CI) = 0,42 (0,21; 0,84)
    - dawka 400 mg: RR (95% CI) = 0,37 (0,19; 0,75)
    - łącznie: RR (95% CI) = 0,39 (0,2; 0,79)
  - odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 w 12. – 14. tygodniu obserwacji:
    - dawka 200 mg: RR (95% CI) = 0,17 (0,04; 0,77)
    - dawka 400 mg: RR (95% CI) = 0,16 (0,04; 0,69)
    - łącznie: RR (95% CI) = 0,16 (0,04; 0,72)
  - odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PsARC w 12. – 14. tygodniu obserwacji:
    - dawka 200 mg: RR (95% CI) = 0,55 (0,36; 0,86)
    - dawka 400 mg: RR (95% CI) = 0,50 (0,32; 0,78)
    - łącznie: RR (95% CI) = 0,53 (0,34; 0,81)
  - odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PASI50 w 12. – 14. tygodniu obserwacji:
    - dawka 200 mg: RR (95% CI) = 0,42 (0,18; 0,94)
    - dawka 400 mg: RR (95% CI) = 0,38 (0,17; 0,86)
    - łącznie: RR (95% CI) = 0,40 (0,18; 0,90)
  - odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PASI50 w 24 tygodniu obserwacji:
    - dawka 200 mg: RR (95% CI) = 0,29 (0,12; 0,68)
    - dawka 400 mg: RR (95% CI) = 0,28 (0,12; 0,66)
    - łącznie: RR (95% CI) = 0,29 (0,12; 0,67)
  - odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PASI75 w 12. – 14. tygodniu obserwacji:
    - dawka 200 mg: RR (95% CI) = 0,21 (0,05; 0,94)
    - dawka 400 mg: RR (95% CI) = 0,21 (0,05; 0,96)
    - łącznie: RR (95% CI) = 0,21 (0,05; 0,94)
  - odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PASI75 w 24 tygodniu obserwacji:
    - dawka 200 mg: RR (95% CI) = 0,10 (0,01; 0,76)
    - dawka 400 mg: RR (95% CI) = 0,10 (0,01; 0,74)
    - łącznie: RR (95% CI) = 0,10 (0,01; 0,75)

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

a) porównanie z adalimumabem:

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

b) porównanie z etanerceptem:

- odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 (w 24. tygodniu obserwacji),
- odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 (w 24. tygodniu obserwacji),
- odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 (w 12. i 24 tygodniu obserwacji),
- odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PsARC (w 12. i 24. tygodniu obserwacji),
- odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PASI50 (w 12. i 24. tygodniu obserwacji),
- odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PASI75 (w 12. i 24. tygodniu obserwacji),
- zmiana sprawności chorego oceniana w skali HAQ-DI (w 12. i 24. tygodniu obserwacji).

c) porównanie z infliksymabem:

- odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 (w 24. tygodniu obserwacji dla wszystkich analizowanych dawek),
- odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 (w 24. tygodniu obserwacji dla dawki 200 mg co dwa tygodnie ),
- odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 (w 12. - 14. – 16. i 24. tygodniu obserwacji dla wszystkich analizowanych dawek),
- odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PsARC (w 24. tygodniu obserwacji dla wszystkich analizowanych dawek),



- odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PASI90 (w 12. - 14. – 16. i 24. tygodniu obserwacji dla wszystkich analizowanych dawek),
  - liczba obrzękniętych stawów w 24 tygodniu obserwacji, dla dawki 400 mg i w obu dawkach łącznie,
  - liczba tkliwych stawów w 24 tygodniu obserwacji, dla wszystkich dawek.
- d) porównanie z golimumabem:
- odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 (w 24. tygodniu obserwacji),
  - odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 (w 24. tygodniu obserwacji),
  - odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 (w 12. – 14. tygodniu i 24 tygodniu obserwacji),
  - odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PsARC (w 24. tygodniu obserwacji),
  - odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PASI90 (w 12. – 14. i 24. tygodniu obserwacji),
  - zmiana sprawności chorego oceniana w skali HAQ-DI (w 12.-14 i 24. tygodniu obserwacji),
  - zmiana sprawności chorego oceniana w skali SF-36 PCS (*physical component score*, ocena sprawności fizycznej)
  - zmiana sprawności chorego oceniana w skali SF,36 MCS (*mental component score*, ocena sprawności umysłowej) (w 12.-14 i 24. tygodniu obserwacji).

W ramach oceny efektywności praktycznej przedstawiono dane dotyczące skumulowanego prawdopodobieństwa przeżycia przez pierwszy rok leczenia CZP w praktyce klinicznej pochodzące ze szwedzkiego rejestru. W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi skumulowane prawdopodobieństwo przeżycia po 3, 6, 9 i 12 miesiącach leczenia wynosiło odpowiednio 94%, 91%, 88% i 81%, a w populacji pacjentów leczonych wcześniej co najmniej 1 lekiem biologicznym skumulowane prawdopodobieństwo przeżycia wyniosło odpowiednio 83%, 58%, 45% i 36%.

### Bezpieczeństwo

W ramach analizy bezpieczeństwa nie przedstawiono wyników porównania pośredniego, co argumentowano znaczną heterogenicznością metodyczną badanych populacji. Bezpośrednie porównanie CZP z placebo w 24 tygodniowym okresie obserwacji wykazało istotnie statystycznie większe ryzyko infekcji górnych dróg oddechowych oraz reakcji w miejscu podania w grupie certolizumabu (dla dawki 400 mg) w porównaniu z grupą placebo.

Prezentowano wyniki z przedłużonej fazy badania RAPID-PsA, dotyczące m.in. bezpieczeństwa stosowania certolizumabu u 393 pacjentów. W okresie 96 tyg. zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*, AE) wystąpiły u 345 osób (87,8%) - większość z nich została uznana przez badacza za łagodne lub umiarkowane. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem miały miejsce u 168 pacjentów (42,7%), a ciężkie AE wystąpiły u 67 pacjentów (17%), z czego najczęstsze należały do klasy infekcji i zarażeń. 36 pacjentów (9,2%) doświadczyło zdarzeń niepożądanych prowadzących do wycofania z badania, 3 osób zanotowano 4 przypadki nowotworu (1%), a u 6 pacjentów (1,5%) wystąpiły AE prowadzące do zgonu.

Komunikaty FDA wskazują, że certolizumab może mieć wpływ na zwiększenie ryzyka występowania nowotworów skóry, rzadkich nowotworów leukocytów oraz jest związane z reaktywacją wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV) u pacjentów, którzy są nosicielami tego wirusa. Inne ostrzeżenia dotyczą również ryzyka wystąpienia poważnych infekcji, łuszczycy, czerniaka, neuroendokrynnego raka skóry, gruźlicy, niedomykalności szpary powiekowej, zaburzeń psychiatrycznych i układu nerwowego i sarkoidozy.

Informacje z okresowego rejestru działań niepożądanych (ang. *Periodic Safety Update Report*, PSUR) wskazują, że do poważnych, zidentyfikowanych rodzajów ryzyka należą m.in.: nowotwory złośliwe, umiarkowana do ciężkiej zastoinowa niewydolność serca, zakażenia obejmujące gruźlicę i poważne zakażenia oportunistyczne, niedokrwistość aplastyczna, neutropenia, trombocytopenia, pancytopenia, leukopenia, toczeń, łuszczyca, zdarzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych oraz reakcje nadwrażliwości.

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Cimzia często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) zgłaszano 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 analizy

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

- brak badań umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego certolizumabu z aktywnymi komparatorami;
- znaczna heterogeniczność badań włączonych do porównania pośredniego wynikająca z różnej wyjściowej charakterystyki pacjentów oraz metodyki przeprowadzonych badań;
- niezgodność pomiędzy kryteriami kwalifikacji do badań i programu lekowego;
- kumulacja wyników z różnych okresów obserwacji (dane dla 12.-16 tyg. oraz dla 24. tyg. leczenia) może powodować niedoszacowanie efektu w krótszym okresie obserwacji (adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu), co może wpływać na ostatecznie otrzymane wyniki metaanaliz.

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

- ograniczona ilość dowodów naukowych dotyczących certolizumabu w rozważanym wskazaniu: niewielka liczba badań pierwotnych (1 RCT) oraz brak wtórnych opracowań ilościowych.

#### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



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

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

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

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

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny*

koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany na 2016 rok próg opłacalności wynosi 125 955 zł (3 x 41 985 zł).

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

Przy ocenie opłacalności terapii certolizumabem pegol w porównaniu do terapii adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem i golimumabem wykorzystano technikę minimalizacji kosztów – przyjęto założenie o braku różnic w skuteczności i bezpieczeństwie terapii. Oceny kosztów dokonano z perspektywy NFZ, która w tym przypadku jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego i pacjenta. Analizę przeprowadzono w 12-miesięcznym horyzoncie czasowym. Uwzględniono koszty leków, ich podania, kwalifikacji do programu oraz monitorowania leczenia.

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

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

Uwzględniając RSS terapia certolizumabem pegol jest:

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

Analiza wrażliwości wykazała stabilność powyższych wyników, tzn. bez uwzględnienia RSS każdy z wariantów wskazuje na koszt certolizumabu wyższy niż komparatorów, a przy uwzględnieniu RSS terapia CZP pozostała tańsza od terapii adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem oraz droższa od terapii golimumabem.

#### Ograniczenia analizy

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

- wykorzystanie do oceny opłacalności analizy minimalizacji kosztów, która bazuje na założeniu o braku różnic w skuteczności i bezpieczeństwie porównywanych terapii, ale – z uwagi na brak badań wykazujących równoważność ocenianych terapii – założenie to nie jest w pełni zasadne. Należy podkreślić, że dla wielu punktów końcowych wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść komparatorów i tylko dla jednego punktu końcowego wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść certolizumabu, co mogłoby podważyć założenie o równej skuteczności leków. Należy jednak pamiętać, że wyniki porównania pośredniego należy traktować z ostrożnością i wnioskowanie na jego temat o równej bądź niższej skuteczności może być obarczone błędem;
- prawdopodobieństwa przerwania leczenia z powodu braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie w 12 tygodniu od rozpoczęcia terapii oraz z powodu uzyskania małej aktywności choroby trwającej 6 miesięcy obliczono na podstawie metaanalizy wyników badań, których wyniki porównania pośredniego uznano za mało wiarygodne;

- model zakłada zastosowanie tylko jednej terapii biologicznej, jeden raz, co jest uproszczeniem, ponieważ zgodnie z zapisami przedmiotowego programu lekowego możliwe jest stosowanie wielokrotne tej samej terapii u tego samego pacjenta, jeśli za każdym razem w wyniku jej przyjęcia dochodzi u niego do uzyskania małej aktywności choroby, a następnie jej nawrotu, zgodnie z kryteriami ponownego włączenia do programu. Możliwe jest także, że po niewykazaniu adekwatnej odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem pierwszego leku biologicznego, pacjent może zastosować drugi. Jednakże, w związku z brakiem danych na temat kilkukrotnego podania terapii i ich sekwencyjności, przyjęcie powyższego uproszczenia jest w pewnym stopniu zasadne.

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

Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości certolizumabu nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. W związku z zachodzeniem okoliczności opisanych art. 13 ust 3 ustawy o refundacji, obliczono 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, tj. golimumabu.

Obliczona przez wnioskodawcę dla 24-tygodniowego horyzontu czasowego (horyzont obserwacji klinicznej) maksymalna urzędowa cena zbytu leku Cimzia, przy której koszt terapii certolizumabem nie jest wyższy niż koszt terapii golimumabem [redacted] (cena zbytu netto [redacted]). Jest to cena niższa od ceny wnioskowanej.

Obliczenia analityka Agencji uwzględniające współczynniki efektywności, przeprowadzone w horyzoncie analizy (52 tyg.) wskazują na zbliżoną cenę: [redacted] (cena zbytu netto [redacted]).

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

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

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

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

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

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

Analiza wpływu na budżet została wykonana z perspektywy NFZ, która – z uwagi na zakładany brak kosztów ponoszonych przez pacjenta – jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika i pacjenta; w dwuletnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono koszty leków i ich podania, które uznano za jedyne koszty różnicujące scenariusza istniejącego i nowego. Oszacowano, że po objęciu refundacją leku

Cimzia w rozpatrywanym wskazaniu stosować go będzie 47 osób w pierwszym roku i 87 osób w roku drugim.

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

Oszacowano, że w przypadku braku uwzględnienia RSS wydatki NFZ wzrosną o wartość od 242 672 zł do 643 941 zł w kolejnym roku. Uwzględniając zaproponowany instrument dzielenia ryzyka oszacowano zmniejszenie wydatków płatnika o wartość od 372 506 zł do 988 460 zł w kolejnych latach rozpatrywanego horyzontu czasowego. Należy podkreślić, że wyniki zależą przede wszystkim od założeń dotyczących przyszłych udziałów. W przypadku, gdyby udział golimumabu okazał się niższy, inkrementalne wydatki NFZ uległyby zwiększeniu. Aby zmniejszyć związaną z tym niepewność wyników potrzebne byłoby zagwarantowanie, by koszt certolizumabu był niższy od kosztu najtańszego z komparatorów, tzn. golimumabu.

#### *Ograniczenia analizy*

Na wiarygodność wyników ma wpływ przede wszystkim:

- arbitralne przyjęcie wartości udziałów rozpatrywanych leków. Największe zastrzeżenia wzbudziły wartości udziałów golimumabu, które w scenariuszu istniejącym miały wynieść 4%, a w scenariuszu nowym – 23,5%. Przyjęcie takich wartości oznacza, że zakłada się, że sprzedaż golimumabu znacznie wzrośnie tylko w przypadku refundacji certolizumabu, a w przeciwnym razie pozostanie na stałym poziomie. Jest to błędne założenie, dlatego nie przytoczono bazującym na nich wyników, a jedynie wyniki skorygowanych przez Agencję obliczeń. W obliczeniach przeprowadzonych przez Agencję błąd ten został zniwelowany, ale brak możliwości precyzyjnego oszacowania przyszłych udziałów inhibitorów TNF-alfa w rozpatrywanej populacji docelowej wpływa na ograniczoną możliwość wnioskowania na podstawie otrzymanych wyników;
- wykorzystane w analizie dane dotyczące udziałów poszczególnych substancji w rynku leków odbiegają od wartości oszacowanych na podstawie danych NFZ.

Na niepewność wyników ma wpływ przede wszystkim:

- brak pewnej informacji dotyczącej odsetka aktywnie leczonych pacjentów spośród włączonych do programu. Na danych dotyczących wszystkich programów leczenia biologicznego założono wartość tego odsetka równą 60,6%, ale jego rzeczywista wartość jest trudna do przewidzenia. Wartości wskazywane przez ekspertów wahają się od 10% do 80%.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**



#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Wątpliwości wzbudzają następujące aspekty programu lekowego:

- sztywnie ustalenie czasu leczenia (9-12 miesięcy);
- brak doprecyzowania czasu leczenia u pacjentów, którzy po 9-12 miesiącach terapii mają małą aktywność choroby, trwającą krócej niż 6 miesięcy;
- zapis mówiący o odstawieniu leczenia w przypadku jego skuteczności – takie postępowanie nie jest zalecane w wytycznych postępowania klinicznego;
- konieczność przeprowadzenia przy kwalifikacji badania ginekologicznego lub mammograficznego lub USG piersi u kobiet oraz monitorowania (Aspat, Alat i OB).

Warto zwrócić uwagę na rozbieżności między dowodami naukowymi przedstawionymi przez wnioskodawcę a zapisami programu lekowego, jeżeli chodzi m.in. o populację, czas stosowania certolizumabu czy monitorowane parametry skuteczności.

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

Wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej, ponieważ zgodnie z wyliczeniami BIA wnioskodawcy, w wariantcie z RSS, wprowadzenie do refundacji certolizumabu nie wiąże się ze wzrostem kosztów refundacji NFZ.

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

Odnaleziono 11 dokumentów wyznaczających aktualne standardy postępowania w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów:

- *Polskie Towarzystwo Dermatologiczne* (PTD 2010, Polska),
- *European League Against Rheumatism* (EULAR 2015, Europa),
- *British Society for Rheumatology* (BSR 2012, Wielka Brytania),
- *American Academy of Dermatology* (AAD 2011, USA),
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN 2010, Szkocja),
- *Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis* (Grappa 2012, międzynarodowe),
- *Portuguese Society of Rheumatology* (PSR 2015, Portugalia),
- *Evidence-based recommendations on the role of dermatologists in the diagnosis and management of psoriatic arthritis: systematic review and expert opinion* (GE 2014, Francja),
- *Recommendations for the Coordinated Management of Psoriatic Arthritis by Rheumatologists and Dermatologists* (HGE 2014, Hiszpania),
- *Spanish Society of Rheumatology* (SSR 2011, Hiszpania),
- *Italian Society for Rheumatology* (ISR 2011, Włochy),

We wszystkich odnalezionych wytycznych zaleca się stosowanie leków biologicznych lub inhibitorów TNF- $\alpha$  u pacjentów z aktywnym obwodowym ŁZS, po nieuzyskaniu wystarczającej odpowiedzi na LMPCh (polska, międzynarodowa, amerykańska), wystąpieniu przeciwwskazań lub nietolerancji tego leczenia (hiszpańskie) lub po niepowodzeniu LMPCh, gdy choroba zajęła wiele stawów (francuska). W niektórych wytycznych doprecyzowano, że inhibitory TNF- $\alpha$  są zalecane po niepowodzeniu  $\geq 1$  LMPCh (europejska, portugalska, włoska) i przy obecności niekorzystnych czynników rokowniczych (brytyjska) lub też po niepowodzeniu  $\geq 2$  LMPCh (brytyjska, szkocka). Ponadto inhibitory TNF- $\alpha$  mogą

być rozważone do stosowania również w I linii leczenia umiarkowanej/ciężkiej postaci ŁZS (amerykańska).

W 8 odnalezionych wytycznych zaleca się także stosowanie leków biologicznych czy też inhibitorów TNF- $\alpha$  w osiowym ŁZS (brytyjska) po niepowodzeniu NLPZ (europejska) lub też NLPZ, fizykoterapii i kortykosteroidów podawanych dostawowo (międzynarodowa, francuska). W niektórych wytycznych doprecyzowano, że inhibitory TNF- $\alpha$  zaleca się przy braku właściwej odpowiedzi na  $\geq 2$  NLPZ lub oporności łuszczycy na terapię miejscową, lub konieczności zastosowania terapii ogólnej (hiszpańskie), lub też przy braku właściwej odpowiedzi na  $\geq 2$  NLPZ oraz przy pozytywnej opinii eksperta i BASDAI  $\geq 40$  mm (włoska), czy też gdy BASDAI  $\geq 4$  lub ASDAS  $\geq 2.1$  i przy pozytywnej opinii reumatologa.

Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych dla leku Cimzia w ocenianym wskazaniu:

- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH 2015, Kanada)
- *Haute Autorité de Santé* (HAS 2014, Francja)
- *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG 2014, Walia)
- *Scottish Medicines Consortium* (SMC 2014, Szkocja)
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC 2014, Australia)

Wszystkie rekomendacje są pozytywne, z czego w 3 (CADTH 2015, PBAC 2014, SMC 2014) zawarto ograniczenia do wprowadzenia RSS lub porównywalnych kosztów rocznych do najtańszego, refundowanego leku biologicznego. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wyniki badań wskazujących na skuteczność certolizumabu pegol.

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

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 6 kwietnia 2016 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.2895.2015.3.KB, odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Cimzia (certolizumab pegol), 200 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 2 ampułkostrzykawki w opakowaniu, EAN 5909990734894, w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 52/2016 z dnia 20 czerwca 2016 r. w sprawie w sprawie oceny leku Cimzia (certolizumab pegol) kod EAN: 5909990734894, we wskazaniu: łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) o przebiegu agresywnym.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 52/2016 z dnia 20 czerwca 2016 r. w sprawie w sprawie oceny leku Cimzia (certolizumab pegol) kod EAN: 5909990734894, we wskazaniu: łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) o przebiegu agresywnym.

2. Raport nr OT-4351-11/2016. Wniosek o objęcie refundacją leku Cimzia (certolizumab pegol) w ramach programu lekowego: „Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)” Analiza weryfikacyjna.