

## Rekomendacja nr 98/2018

z dnia 18 października 2018 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych: Erelzi  
(etanercept); roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg,  
4 wstrzykiwacze 1 ml, Erelzi (etanercept); roztwór do wstrzykiwań  
w ampułko-strzykawce, 50 mg, 4 amp.-strzyk., Erelzi (etanercept);  
roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg, 4 amp.-  
strzyk. 0,5 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie 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:

- Erelzi (etanercept); roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg, 4 wstrzykiwacze 1 ml, kod EAN 9002260025787,
- Erelzi (etanercept); roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg, 4 amp.-strzyk., kod EAN 9002260025794,
- Erelzi (etanercept); roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg, 4 amp.-strzyk. 0,5 ml, kod EAN 9002260025770,

we wskazaniu: w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M 46.8)”.

### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest zasadne.

Oceniana technologia należy do tzw. inhibitorów TNF- $\alpha$  (czynnik martwicy nowotworów, ang. *tumor necrosis factor*). Ww. grupa leków jest zalecana do stosowania w leczeniu schorzeń obejmujących spondyloartropatię osiową. Inhibitory TNF- $\alpha$  są wskazane do stosowania przy utrzymującej się dużej aktywności choroby, najczęściej po niepowodzeniu lub

niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ). Warto podkreślić, że zgodnie z aktualnymi rekomendacjami National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2018) wybór inhibitora TNF- $\alpha$  powinien być dokonany ze względu na cenę – powinno się wybrać najtańszy z dostępnych produktów z ww. grupy leków.

Analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leku Erelzi oparto na dwóch badaniach klinicznych: EMBARK - porównującym stosowanie etanerceptu (ETA) z placebo (PLC) oraz RAPID-axSpA - porównującym stosowanie certolizumabu (CERT) z placebo.

Wyniki analizy skuteczności dla porównania bezpośredniego ETA vs CERT wykazały istotne statystycznie różnice na niekorzyść ocenianej technologii w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (zmienne ciągłe: zmiana wartości BASDAI, BASFI, BASMI i ASDAS w stosunku do wartości wyjściowych), jednak obserwowane różnice są relatywnie niewielkie. Natomiast nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w odniesieniu do odsetka odpowiedzi na leczenie wg ASAS40, ASAS40, częściowej remisji wg ASAS, ASDAS ID.

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa ETA vs CERT nie odnotowano różnic znamienych statystycznie. Wyniki porównania pośredniego ETA vs CERT wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa obu leków w zakresie częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia oraz poważnych infekcji (wyniki nieistotne statystycznie). W żadnej z grup (ETA, CERT) nie odnotowano zgonów.

Należy podkreślić, że głównym czynnikiem, który wpływa na wiarygodność wnioskowania jest brak badań dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia do programu lekowego. Badania uwzględnione w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii obejmują szerszą populację pacjentów. Brak jest również badań porównujących bezpośrednio ocenianą technologię z komparatorem. Badania włączone do analizy klinicznej charakteryzowały się krótkimi okresami obserwacji i relatywnie niewielką liczebnością populacji. Ponadto brak jest danych o długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwie etanerceptu.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie wnioskowanej interwencji w miejsce CERT wiąże się z perspektywy płatnika publicznego ze wzrostem kosztów w wariantach bez RSS oraz zmniejszeniem kosztów w wariantach z RSS. Wyniki należy jednak traktować z ostrożnością z uwagi na ograniczenia analizy klinicznej, które znajdują zastosowanie również w odniesieniu do oceny ekonomicznej wnioskowanej technologii medycznej oraz zasadnością wyboru analizy minimalizacji kosztów jako techniki analitycznej.

W rezultacie analizy wpływu na budżet płatnika oszacowano, że objęcie refundacją preparatu Erelzi będzie wiązać się z perspektywy NFZ

W odnalezionej francuskiej rekomendacji refundacyjnej pozytywnie odniesiono się do finansowania ocenianej technologii w zakresie wnioskowanego wskazania.

W ocenie Prezesa Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości, warto rozważyć leczenie pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK w ramach jednolitego, wspólnego programu lekowego.

## Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Erelzi (etanercept); roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg, 4 wstrzykiwacze 1 ml, kod EAN 9002260025787, proponowana cena zbytu netto – ██████████.
- Erelzi (etanercept); roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg, 4 amp.-strzyk., kod EAN 9002260025794, proponowana cena zbytu netto – ██████████.
- Erelzi (etanercept); roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg, 4 amp.-strzyk. 0,5 ml, kod EAN 9002260025770, proponowana cena zbytu netto – ██████████.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej – lek dostępny w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M 46.8)”. Proponowany poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie. Wnioskowano o wpisanie ocenianej technologii do istniejącej grupy grupy limitowej 1050.2, blokery TNF – etanercept. Przedstawiono instrument dzielenia ryzyka.

## Problem zdrowotny

Zapalenia stawów z zajęciem kręgosłupa określane jako spondyloartropatie (ang. spondyloarthritis SpA) to choroby, w których dochodzi do zapalenia stawów kręgosłupa i tkanek okołokręgosłupowych, stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych oraz zmian zapalnych w wielu innych układach i narządach.

Wyróżnia się postać osiową SpA (ang. axial spondyloarthritis axSpA), w której dominują objawy ze strony kręgosłupa (odcinka lędźwiowo-krzyżowego) oraz postać obwodową (SpA obwodową), manifestującą się głównie zapaleniem stawów (najczęściej niesymetrycznym) kończyn dolnych, a także stawów krzyżowo-biodrowych oraz zapaleniem ścięgien (enthesitis) i palców (dactylitis). Zapalenie stawów kręgosłupa w przebiegu spondyloartropatii może współistnieć z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych, wyprzedzać je lub – rzadziej – występować samodzielnie.

W ramach spondyloartropatii osiowej wyróżnia się spondyloartropatię osiową bez zmian radiograficznych (ang. non-radiographic axial spondyloarthritis, nr-axSpA) oraz zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), które jest radiograficzną formą SpA.

Rozpoznanie SpA rzadko następuje przed wystąpieniem nieodwracalnych zmian w układzie ruchu. W większości przypadków okres pomiędzy pierwszymi objawami choroby a ustaleniem rozpoznania waha się od 5 do 10 lat. Składa się na to szereg różnych czynników, związanych z podejściem chorego do własnych dolegliwości, czujności diagnostycznej lekarza oraz rodzajem pierwszych objawów choroby.

Spondyloartropatie zapalne (SpA) to przewlekłe choroby charakteryzujące się zapaleniem stawów o zróżnicowanym obrazie klinicznym, które w populacji ogólnej występują u 0,4–1,9% osób – częściej w krajach północnych niż południowych, co koreluje z obecnością antygeny zgodności tkankowej HLA-B27 w genotypach. Obecnie wyodrębnia się częściej występującą (50–70% chorych) postać osiową oraz postać obwodową, uwzględnia się także objawy pozastawowe (m.in. zmiany tłuszczycowe, zapalenie jelit, błony naczyniowej oka). Częstość występowania osiowej spondyloartropatii według nowych kryteriów diagnostycznych spondyloartropatii osiowej w losowo dobranej grupie 816 osób w wieku 18-44 lat z przewlekłym bólem krzyża była oceniana w 101 ośrodkach reumatologicznych w Stanach Zjednoczonych. 514 chorych (63% z przewlekłym bólem krzyża) w tej grupie spełniało kryteria osiowej SpA, co pozwala na określenie, iż stanowi to częstość 0,7% w ogólnej populacji (701 na 100 tysięcy osób). Chorobowość zarówno zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, jak i spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych oceniono na 0,35%, tj. 350/100 000 osób. Brak jest dokładnych danych epidemiologicznych dla Polski.

## Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione wytyczne kliniczne, wśród alternatywnych opcji leczenia u pacjentów z aktywną postacią nr-axSpA, po nieskutecznej terapii niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) wymieniają oprócz etanerceptu inne leki z grupy inhibitorów TNF- $\alpha$ : adalimumab, certolizumab, infliximab, golimumab.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 (Dz. Urz. Min. Zdrow. Poz. 2018.67) w przedmiotowym wskazaniu refundowany jest lek 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 M 46.8)“.

Wnioskodawca jako komparator dla etanerceptu wskazał certolizumab pegol, co w opinii Agencji należy uznać za zasadne. W ocenie Agencji wartościowe byłoby przedstawienie analiz uwzględniających również nier refundowane aktualnie opcje terapeutyczne z uwagi na fakt, że wytyczne kliniczne nie preferują żadnego z inhibitorów TNF- $\alpha$  do zastosowania w tym wskazaniu a jedne z wytycznych wprost wskazują, że preferowany powinien być najtańszy z leków.

## Opis wnioskowanego świadczenia

Substancja czynna produktu Erelzi - etanercept - kompetycyjnie hamuje łączenie TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobiega w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteiny), które są indukowane lub regulowane przez TNF.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), produkt Erelzi jest zarejestrowany we wskazaniach:

- Reumatoidalne zapalenie stawów (ang. RA, Rheumatoid arthritis)
  - w połączeniu z metotreksatem w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, w przypadkach, gdy stosowanie przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby, w tym metotreksatu (o ile nie jest przeciwwskazany), jest niewystarczające.
  - w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie.
  - w leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, nieleczonych wcześniej metotreksatem.
- Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS):
  - Leczenie wielostawowego zapalenia stawów (z obecnością lub bez obecności czynnika reumatoidalnego) oraz rozwiniętego skąpostawowego zapalenia stawów u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.
  - Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów u młodzieży w wieku od 12 lat, w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na metotreksat lub potwierdzonej nietolerancji metotreksatu.
  - Leczenie zapalenia stawów na tle zapalenia przyczepów ścięgniętych u młodzieży w wieku od 12 lat w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub potwierdzonej nietolerancji na tradycyjne leczenie.

- Łuszczycowe zapalenie stawów (ang. PsA, Psoriatic arthritis)
  - Leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych w przypadkach, gdy wcześniejsze stosowanie leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby, było niewystarczające.
- Spondyloartropatia osiowa (ang. Axial spondyloarthritis)
  - Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) – Leczenie dorosłych z ciężkim, czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa w przypadkach niewystarczającej odpowiedzi na terapię konwencjonalną.
  - Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych – Leczenie dorosłych z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, w tym zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (ang. C-reactive protein, CRP) i (lub) zmianami w badaniu rezonansu magnetycznego (MR), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).
- Łuszczycyca zwykła (plackowata)
  - Leczenie dorosłych z łuszczycą zwykłą (plackowatą) o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mają przeciwwskazania do leczenia, lub wykazują brak tolerancji na inne formy terapii układowej włączając cyklosporynę, metotreksat lub naświetlenie ultrafioletem A z wykorzystaniem psoralenów (PUVA).
- Łuszczycyca zwykła (plackowata) u dzieci i młodzieży
  - Leczenie dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat z przewlekłą, ciężką postacią łuszczycy zwykłej (plackowatej), które nieadekwatnie odpowiadają na dotychczasowe leczenie lub wykazują brak tolerancji na inne terapie układowe lub fototerapie.

W rozważanym przypadku wnioskowane wskazanie jest węższe w stosunku do zarejestrowanego wskazania, co wynika z kryteriów kwalifikacji do programu lekowego.

### **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.*

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania etanerceptu (Erelzi) w leczeniu pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, w porównaniu z certolizumabem pegol. Do analizy klinicznej włączono 2 badania kliniczne:

- EMBARK:
  - międzynarodowe, wielośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby;

- zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa etanerceptu (ETA) w porównaniu z placebo (PLC) u pacjentów w wieku: 18-50 lat spełniających kryteria ASAS dla axSpA;
- typ hipotezy: superiority;
- interwencja:
  - ✓ ETA: 50 mg/1 tyg. + NLPZ;
  - ✓ PLC + NLPZ;
- okres obserwacji – 12 tygodni, następnie otwarta kontynuacja badania do 104. tyg.;
- liczba pacjentów:
  - ✓ Grupa ETA+NLPZ: 106;
  - ✓ Grupa PLC+NLPZ: 109;
- jakość badania – ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg Cochrane Collaboration:
  - ✓ niskie ryzyko we wszystkich ocenianych domenach: randomizacja, ukrycie kodu randomizacji, zaślepienie badaczy i pacjentów, niekompletne dane zaadresowane, selektywne raportowanie, zaślepienie oceny efektów, ogólne ryzyko błędu;
- RAPID-axSpA:
  - międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, podwójnie zaślepienie;
  - zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa certolizumabu (CERT) w porównaniu z placebo (PLC) u chorych w wieku  $\geq 18$  lat z przewlekłym bólem pleców  $\geq 3$  m-ce, spełniających kryteria ASAS dla axSpA;
  - typ hipotezy: superiority;
  - interwencja:
    - ✓ Grupa A: CERT podskórnie w dawce początkowej 400 mg w 0, 2 i 4 tyg., następnie w dawce 200 mg co 2 tyg.;
    - ✓ Grupa B: CERT podskórnie w dawce początkowej 400 mg w 0, 2 i 4 tyg., następnie w dawce 400 mg co 4 tyg.;
    - ✓ Grupa C: PLC;
  - okres obserwacji: 24 tyg. jako badanie randomizowane, kontrolowane PLC; do 48 tyg. jako badanie z zaślepieniem dawki; następnie otwarta kontynuacja badania do 204 tygodnia;
  - liczba pacjentów:
    - ✓ Grupa A: 111;
    - ✓ Grupa B: 107;
    - ✓ Grupa C: 107;
  - jakość badania – ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg Cochrane Collaboration:

- ✓ niskie ryzyko w domenach: randomizacja, ukrycie kodu randomizacji, zaślepienie badaczy i pacjentów, niekompletne dane zaadresowane, selektywne raportowanie;
- ✓ nieznane ryzyko w domenach: zaślepienie oceny efektów, ogólne ryzyko błędu.

Dodatkowo przedstawiono wyniki dotyczące długoterminowej skuteczności uzyskane z badań włączonych do analizy podstawowej, tj. EMBARK dla etanerceptu i RAPID-axSpA dla certolizumabu. Dane dla etanerceptu uzyskano z publikacji Dougados 2017a (wyniki uzyskane do 104. tygodnia) oraz publikacji Maksymowych 2016 oraz danych opublikowanych na stronie clinicaltrials.gov. Dane dla certolizumabu pochodzą z publikacji Landewe 2014 (dane do 24. tygodnia) oraz Sieper 2015a (wyniki uzyskane do 96. tygodnia).

W celu oceny skuteczności posłużono się skalami i wskaźnikami:

- Wskaźnik ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) zaprojektowany został do mierzenia aktywności ZZSK (lecz można używać go również w przypadku nr-axSpA). Uwzględnia on między innymi poziom stanu zapalnego wyrażony zazwyczaj stężeniem białka C-reaktywnego (CRP) we krwi (ASDAS-CRP; rzadziej stosowana jest wersja uwzględniająca szybkość sedymentacji erytrocytów – ASDAS-ESR) (ASDAS):  $ASDAS = 0,12 \times \text{ból pleców} + 0,06 \times \text{czas trwania sztywności porannej} + 0,11 \times \text{ocena ogólna aktywności choroby przez pacjenta} + 0,07 \times \text{ból/obrzęk w obrębie stawów obwodowych} + 0,58 \times \ln(\text{CRP} + 1)$ . Wszystkie zmienne w powyższym wzorze poza stężeniem CRP wyrażone są w skali VAS 1-10 cm lub w 10-punktowej skali numerycznej). Ocena w skali ASDAS < 1,3 pkt. oznacza nieaktywną postać choroby – ASDAS ID (ang. ASDAS inactive disease). Zmniejszenie ASDAS co najmniej o 1,1 oznacza klinicznie istotną poprawę, natomiast zmniejszenie ASDAS co najmniej o 2 punkty – znaczną poprawę (Medycyna Praktyczna ASDAS).
- Wskaźnik BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) jest narzędziem służącym do oceny aktywności choroby (ZZSK i nr-axSpA). Wskaźnik BASDAI zawiera się w skali od 0 do 10 pkt. lub od 0 do 10 cm. Oblicza się go na podstawie odpowiedzi udzielonych na 6 pytań dotyczących uczucia zmęczenia, bólu kręgosłupa, zapalenia stawów obwodowych, zapalenia przyczepów ścięgien i porannej sztywności kręgosłupa w ciągu ostatniego tygodnia. Każde z pytań oceniane jest w oparciu o skalę NRS od 0 pkt. - brak do 10 pkt – bardzo wysokie natężenie (Sieper 2009; Medycyna Praktyczna BASDAI). BASDAI 50 oznacza 50% poprawę wyniku BASDAI.
- Wskaźnik oceny funkcjonowania (sprawności fizycznej) BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; w skali od 0 do 10 punktów lub cm) oblicza się korzystając z 10 pytań odnoszących się do stopnia sprawności przy wykonywaniu określonych czynności. Każdą czynność ocenia się w oparciu o skalę VAS od 0 do 10 (gdzie 0 oznacza pełną aktywność, a 10 – brak możliwości wykonania aktywności) (Sieper 2009). Wskaźnik BASFI jest średnią arytmetyczną z wartości wyników wszystkich 10 zadań (pytań).
- Indeks BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) służy do oceny ruchomości kręgosłupa. Wskaźnik BASMI oceniany jest w 10-punktowej lub 10-centymetrowej, liniowej skali, gdzie 0 – nieograniczona ruchomość, a 10 – duże ograniczenie ruchomości. Na ocenę BASMI składają się następujące testy ruchomości kręgosłupa (Sieper 2009): odległość traguszciana, skłon do przodu, rotacja szyi, zgięcie boczne kręgosłupa, odległość międzykostkowa. Wskaźnik BASMI jest średnią arytmetyczną z wartości wyników wszystkich 5 testów.
- W kryteriach odpowiedzi ASAS bierze się pod uwagę: całkowitą ocenę stanu zdrowia przez pacjenta, ból pleców, BASFI oraz stan zapalny. ASAS 20 i 40 oznacza odpowiednio 20- i 40-procentową poprawę w odniesieniu do tych samych kryteriów, np. ASAS 20 oznacza: poprawę o  $\geq 20\%$  i bezwzględną poprawę o  $\geq 10$  mm na skali 0–100 mm (lub o  $\geq 1$  jednostkę na skali 0–

10) w co najmniej 3 z 4 domen: ogólnej oceny stanu zdrowia dokonanej przez chorego, oceny bólu (średnia z ogólnego bólu i bólu nocnego), stanu czynnościowego (określane przez BASFI), zapalenia (na podstawie BASDAI, średnia z dwóch ostatnich VAS zawierających sztywność poranną); przy braku pogorszenia w pozostałej domenie (Przeгляд Reumatologiczny).

Do oceny skuteczności użyto następujących parametrów:

- OR – ang. odds ratio, iloraz szans;
- RD – ang. risk difference, różnica ryzyk;
- MD – ang. mean difference, różnica średnich.

#### *Skuteczność kliniczna*

W wyniku porównania pośredniego etanerceptu z certolizumabem odnotowano istotne statystycznie różnice na niekorzyść ETA w porównaniu z CERT w punktach końcowych:

- zmiana wyniku w skali ASDAS (ocena aktywności choroby) – MD=0,50 (95%CI 0,17; 0,83);
- zmiana wyniku w skali BASDAI (ocena aktywności choroby) – MD=1,05 (95%CI 0,37; 1,73);
- zmiana wyniku w skali BASMI (ocena ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych) – MD=0,60 (95%CI 0,35; 0,85);
- zmiana wyniku w skali BASFI (ocena sprawności fizycznej) – MD=1,20 (95%CI 0,52; 1,88).

W wyniku porównania pośredniego etanerceptu z certulizumabem nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ETA i CERT w punktach końcowych dotyczących:

- odsetka chorych z odpowiedzią według kryteriów ASAS20;
- odsetka chorych z odpowiedzią według kryteriów ASAS40;
- odsetka chorych z remisją częściową według kryteriów ASAS;
- odsetka pacjentów z odpowiedzią według kryteriów BASDAI 50;
- odsetka pacjentów z nieaktywną postacią choroby wg ASDAS ID.

Zgodnie z wynikami dotyczącymi długoterminowej skuteczności, przedstawionymi w publikacjach (Dougados 2017a, Maksymowych 2016, clinicaltrials.gov), wśród pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych, którzy otrzymywali etanercept, odpowiedź kliniczna utrzymywała się przez okres 2 lat terapii. W 104 tyg. odnotowano:

- odpowiedź na leczenie wg ASAS20 u 70% pacjentów z grupy leczonej etanerceptem przez cały okres badania (ETA→ETA) oraz u 79% z grupy przyjmującej placebo a następnie etanercept (PLC→ETA);
- odpowiedź wg ASAS40 u 56% z grupy ETA→ETA i 62% pacjentów z grupy PLC→ETA;
- częściową remisję u 40% z grupy ETA→ETA i 56% z grupy PLC→ETA;
- nieaktywną postacią choroby wg ASDAS ID: u blisko 46% w grupie ETA→ETA i u 57% w grupie PLC→ETA;
- odpowiedź w skali BASDAI50 uzyskano u 64% pacjentów w grupie ETA→ETA i 71% w grupie PLC→ETA.

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w publikacjach (Sieper 2015a, Landewe 2014) w przypadku certolizumabu (dane do 96. tygodnia) odnotowano:

- odpowiedź ASAS20 u 61%,



- ASAS40 u blisko 51%,
- częściową remisję u 33%,
- ASDAS ID u 38%
- odpowiedź BASDAI50 u 50% pacjentów.

#### *Skuteczność praktyczna*

Nie odnaleziono badań dotyczących oceny skuteczności praktycznej ETA.

#### *Bezpieczeństwo*

W wyniku porównania pośredniego etanerceptu z certulizumabem nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ETA i CERT w punktach końcowych dotyczących:

- jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- infekcje;
- poważne infekcje.

W żadnej z grup (ETA, CERT) nie odnotowano zgonów.

Wyniki porównania wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa obu leków w zakresie częstości występowania jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia oraz poważnych infekcji.

Wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa odnotowane podczas 104-tygodniowej obserwacji w badaniu EMBARK (Dougados 2017a) wskazują, że u 176/224 (79%) pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (etanercept/etanercept: 88/111 [79%], placebo/etanercept: 88/113 [78%]). W grupie leczonej etanerceptem przez cały okres badania najczęstsze zdarzenia niepożądane (tj. występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów) to zapalenie nosogardzieli (23%), biegunka (10%), infekcje górnych dróg oddechowych (9%), bóle głowy (8%) i wysypka (8%), rumień w miejscu iniekcji (7%) oraz zapalenie żołądka i jelit (7%), reakcja w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie oskrzeli i grypa (każde po 6%), zapalenie błony naczyniowej, ból górnej części brzucha, zapalenie zatok oraz zapalenie błony śluzowej (każde po 5%). W grupie ETA/ETA odnotowano 1 wystąpienie nowotworu - mięśniak macicy.

W grupie placebo/etanercept najczęstsze zdarzenia niepożądane to: zapalenie nosogardzieli (20%), zakażenie górnych dróg oddechowych (12%); biegunka (8%); bóle głowy i zapalenie gardła (każde po 7%); zapalenie żołądka i jelit, zapalenie oskrzeli, grypa, nudności i ból pleców (każde po 6%); oraz rumień w miejscu wstrzyknięcia i reakcja miejsca wstrzyknięcia (każde po 5%).

Wśród 17/224 (8%) pacjentów wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane (etanercept/etanercept: 9/111 [8%], placebo/etanercept: 8/113 [7%]), a 13/224 (6%) przerwało uczestnictwo w badaniu ze względu na zdarzenie niepożądane (etanercept/etanercept: 7/111 [6%], placebo/etanercept: 6/113 [5%]).

#### Dodatkowe informacje

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (m.in. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. European Medicines Agency - EMA oraz Agencja ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration – FDA) odnaleziono następujące dokumenty dotyczące bezpieczeństwa stosowania etanerceptu:

- FDA – odnaleziono informacje dotyczące zwiększonego narażenia na występowanie poważnych infekcji (poważnych infekcji skórnych, infekcji z udziałem bakterii Legionella i Listeria, zakażeń oportunistycznych i innych poważnych zakażeń) które mogą prowadzić do hospitalizacji lub śmierci. Zaznaczono, że pacjenci, u których wystąpiły te infekcje, stosowali także leczenie immunosupresyjne takie jak metotreksat lub kortykosteroidy. Należy przerwać leczenie, jeśli u pacjenta wystąpiła poważna infekcja lub posocznica. Zwrócono także uwagę na zgłaszane wśród pacjentów przyjmujących inhibitory TNF (w tym etanercept) występowanie nowotworów złośliwych (chłoniaki i inne nowotwory złośliwe) u dzieci i młodzieży;
- EMA – odnaleziono informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania etanerceptu (Enbrel, Erelzi). Jednak zostały one uwzględnione i zaktualizowane w ChPL.

Zgodnie z ChPL Erelzi do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą reakcje w miejscu wstrzyknięcia (takie jak ból, obrzęk, świąd, rumień i krwawienie w miejscu wkłucia), infekcje (takie jak infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza oraz infekcje skórne), reakcje alergiczne, powstawanie autoprzeciwciał, świąd i gorączka. Ponadto zgłaszano również:

- ciężkie działania niepożądane dla etanerceptu. Antagoniści TNF, w tym etanercept, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na siły obronne organizmu przeciw infekcjom i nowotworom. Ciężkie zakażenia występują u mniej niż 1 na 100 pacjentów leczonych etanerceptem. Zgłoszenia obejmowały zgon oraz zagrażające życiu infekcje i sepsę;
- różne nowotwory złośliwe, w tym nowotwór piersi, płuc, skóry oraz gruczołów limfatycznych (chłoniak);
- ciężkie reakcje hematologiczne, neurologiczne i autoimmunologiczne, w tym rzadkie przypadki pancytopenii oraz bardzo rzadkie przypadki niedokrwistości aplastycznej. Podczas stosowania etanerceptu obserwowano, odpowiednio, rzadkie i bardzo rzadkie przypadki zespołów demielinizacyjnych ośrodkowego oraz obwodowego układu nerwowego. Rzadko zgłaszano przypadki toczenia rumieniowatego, zespołów toczniopodobnych oraz zapalenia naczyń.

#### *Ograniczenia analizy*

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów:

- brak badań head-to-head porównujących etanercept i certolizumab, co spowodowało konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego przy użyciu komparatora pośredniego w postaci placebo, które wiąże się z ograniczeniami wynikającymi z charakteru tej metody;
- mała liczba włączonych badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa ETA i CERT; relatywnie niewielka liczebność populacji oraz krótki okres obserwacji;
- w badaniu RAPID-axSpA raportowano oddzielne wyniki dla dwóch grup certolizumabu – zróżnicowanych ze względu na schemat dawkowania leku: 200 mg 2 razy w tygodniu lub 400 mg 4 razy w tygodniu. Obie dawki są zarejestrowane oraz uwzględnione w programie lekowym, stąd zdecydowano, aby na potrzeby niniejszej analizy ich nie rozróżniać i przyjąć wartości skumulowane. W przypadku zmiennych ciągłych kumulowanie danych polegało na obliczeniu średniej ważonej wielkością próby oraz wartości odchylenia standardowego wyliczonej w oparciu o wariancje międzygrupowe, co może mieć nieznaczący wpływ na uzyskane wyniki;
- brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego dla 24. tygodnia analizy ze względu na fakt, iż w badaniu EMBARK po 12. tygodniu pacjenci z grupy przyjmujących placebo zaczęli otrzymywać etanercept, w związku z czym mimo dalszego utrzymania podziału na dwie grupy, brak jest realnej grupy kontrolnej;

- brak danych na temat skuteczności praktycznej etanerceptu;
- brak oceny punktów końcowych dotyczących przeżycia całkowitego i jakości życia pacjentów;

Na niepewność wyników analizy klinicznej mają wpływ następujące czynniki:

- brak jest badań dla populacji zgodnej z wnioskiem refundacyjnym. W analizie klinicznej wnioskodawcy uwzględniono badania, które obejmują szerszą niż wnioskowana populację – dorosłych chorych ze spondyloartropatią osiową;
- w kryteriach selekcji w obu badaniach brak jest konieczności obecności antygenu HLA-B27 jako obiektywnego objawu przedmiotowego zapalenia przy nr-axSpA [kryteria uwzględniają kryteria wg ASAS, do których należą: proces zapalny stawów krzyżowo-biodrowych (sacroiliitis) udokumentowany badaniem MRI (lub RTG) oraz co najmniej 1 inna cecha spondyloartropatii lub występowanie antygenu HLA-B27 oraz co najmniej 2 inne cechy SpA], co jest rozbieżne z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego;
- badanie dla etanerceptu dotyczy preparatu oryginalnego (Enbrel®), natomiast wniosek dotyczy preparatu biopodobnego, tj. Erelzi®. Fakt ten nie powinien mieć wpływu na wyniki analizy ze względu na wykazaną w badaniach farmakokinetycznych biorównoważność leku Erelzi i leku referencyjnego, tj. Enbrel pod względem profilu farmakokinetycznego i brak istotnych różnic w bezpieczeństwie, tolerancji i immunogenności.

Tym samym wnioskowanie na temat skuteczności i profilu bezpieczeństwa ETA vs CERT jest ograniczone.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. risk sharing scheme) wnioskodawca zobowiązał się do

- [redacted]

### 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 zł wynosi 134 514 zł (3 x 44 838 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 ekonomiczną wnioskowanej technologii w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK przeprowadzono z zastosowaniem analizy minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis, CMA). Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną (płatnika publicznego i pacjenta). Analizy przeprowadzono w horyzoncie czasowym wynoszącym 78 tyg. Wnioskowany produkt leczniczy Erelzi (etanercept, ETA) porównano z certolizumabem pegol (CERT). Uwzględniono koszty substancji czynnych oraz nieróżniące koszty włączenia do programu, pierwszego podania oraz monitorowania. Uwzględniono również dwa warianty dawkowania leku Cimzia – 200 mg co dwa tygodnie oraz 400 mg co cztery tygodnie.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy z perspektywy płatnika publicznego ETA jest droższy od CERT bez uwzględniania RSS, a tańszy po uwzględnieniu RSS. Koszt inkrementalny wynosi:

- bez uwzględnienia RSS
  - ETA vs CERT 200 mg – [redacted];
  - ETA vs CERT 400 mg – [redacted];
- z uwzględnieniem RSS
  - ETA vs CERT 200 mg – [redacted];
  - ETA vs CERT 400 mg – [redacted].

Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową następujących parametrów: brak dyskontowania, zmianę horyzontu analizy na 12 tyg., zmianę wieku wejściowego, zmianę odsetka pacjentów przerywających leczenie po 3 miesiącach, alternatywną wartość prawdopodobieństwa zgonu oraz zmianę stosunku liczby mężczyzn do kobiet.

Największy wpływ na zmianę wyników analizy miało skrócenie horyzontu analizy oraz zmiana odsetka pacjentów przerywających leczenie. Zmiana wnioskowania dotyczyła jednego scenariusza, tj. skrócenia horyzontu bez RSS w porównaniu z CERT 200 mg.

#### *Ograniczenia analizy*

Wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewności oszacowań, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii, znajdują zastosowanie również w odniesieniu do oceny ekonomicznej wnioskowanej technologii medycznej.

Największym ograniczeniem przeprowadzonej analizy ekonomicznej jest wybór techniki analitycznej, tj. analizy minimalizacji kosztów, która zakłada brak znaczących różnic klinicznych pomiędzy porównywanymi technologiami. Jednakże wyniki analizy klinicznej wskazują na istotne statystycznie różnice w skuteczności na niekorzyść ETA vs CERT w kilku punktach końcowych. Z uwagi na powyższe zastrzeżenia preferowaną techniką analityczną jest analiza użyteczności kosztów, następnie analiza efektywności kosztów. Zatem przedstawione wyniki analizy minimalizacji kosztów powinny być traktowane z ostrożnością.

Należy także mieć na uwadze, że rzeczywista cena po jakiej podmioty lecznicze nabywają lek Erelzi 50 mg w dotychczas refundowanych wskazaniach wynosi 1 637,28 zł dla ampułkostrzykawek i 1 532,80 zł dla wstrzykiwaczy (dane za czerwiec 2018 r. za IkarPRO) i jest niższa niż wnioskowana cena hurtowa, również po uwzględnieniu RSS. Oznacza to, że oszczędności wynikające z objęcia refundacją wnioskowanego produktu leczniczego mogą być większe niż oszacowane w niniejszej analizie.

Ponadto należy mieć na uwadze, że od lipca 2018 r. obniżeniu uległ limit finansowania dla leku Erelzi 50 mg do poziomu 2 891,70 zł, a Erelzi 25 mg do poziomu 1 445,85 zł. Zmiana limitu finansowania nie wpływa na wnioskowanie – Erelzi jest lekkim droższym bez RSS ora tańszym po jego uwzględnieniu.

## **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. z 2017 r., poz. 1844)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W związku z brakiem badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorami zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Erelzi 50 mg (EAN 9002260025794 ampułkostrzykawkę oraz EAN 9002260025787 wstrzykiwacze), przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (CERT 400 mg) wynosi [REDACTED]. Analogiczna cena dla Erelzi 25 mg (EAN 9002260025770) wynosi [REDACTED]. Zaproponowany RSS nie wpływa na powyższe oszacowania.

Powyższe ceny [REDACTED] dla Erelzi 25 mg bez uwzględnienia RSS oraz wyższe niż urzędowa cena zbytu w wysokości [REDACTED] dla Erelzi 50 mg i [REDACTED] dla Erelzi 25 mg po uwzględnieniu RSS.

## **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.*

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia w przypadku decyzji o refundacji produktu leczniczego Erelzi (etanercept, ETA) w leczeniu pacjentów ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, spełniających kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), która jest tożsama z perspektywą poszerzoną (NFZ + pacjent). Oszacowania przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono koszty analogiczne jak w analizie ekonomicznej. Liczebność populacji docelowej oszacowano na [REDACTED] w I [REDACTED] w II roku analizy.

Zgodnie z analizą wpływu na budżet wnioskodawcy inkrementalne koszty NFZ wyniosą w przypadku:

- uwzględnienia RSS:

- [redacted] w I roku refundacji;
- [redacted] w II roku refundacji;
- nieuwzględnienia RSS:
  - [redacted] w I roku refundacji;
  - [redacted] w II roku refundacji;

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki scenariuszy skrajnych.

#### *Ograniczenia analizy*

Niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet jest uzależniona od następujących aspektów:

- niepewności oszacowania populacji docelowej – liczebność populacji kwalifikowanej do leczenia biologicznego oszacowano na podstawie danych dotyczących ZSKK publikowanych przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych. Wnioskodawca przedstawił prognozę na okres lipiec 2017 – czerwiec 2020 na podstawie danych za okres lipiec 2011 – czerwiec 2017. W scenariuszu minimalnym i maksymalnym wykorzystano 75% przedział ufności dla prognozy;
- przyjęcie założeń nt. kształtowania się rynku leków i stopnia przejmowania rynku przez ETA – w wariancie podstawowym założono, że udział ETA w refundacji wyniesie 80% (na podstawie danych dot. refundacji w programie B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”). W scenariuszu minimalnym udział ETA w refundacji przyjęto na poziomie 50%, a w scenariuszu maksymalnym na poziomie 100%.

Z uwagi na brak danych nt. rzeczywistej liczby pacjentów i rzeczywistego stopnia przejścia rynku istnieje prawdopodobieństwo niedoszacowania wyników analizy wpływu na budżet przeprowadzonej przez wnioskodawcę.

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

Brak uwag.

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

W ramach niniejszej oceny nie przedstawiono uwag ekspertów do zapisów programu lekowego. Jednak warto rozważyć uwagi zgłaszane przez ekspertów klinicznych w ramach przeprowadzonej w 2018 r. w Agencji oceny leku Simponi (golimumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie golimumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK”. Zdaniem ekspertów klinicznych, według kryteriów ASAS osiową nieradiograficzną SpA można rozpoznać w MRI stawów krzyżowo-biodrowych, są to typowe zmiany i nie jest do tego konieczna obecność antygenu HLA B27 wskazane by było zatem w kryteriach kwalifikacyjnych wyłączyć konieczność potwierdzenia tego antygenu. W SpA postaci osiowej HLA B27 nie występuje tak często jak w ZZSK a choroba może przebiegać bardzo agresywnie. Takie kryterium kwalifikacyjne uniemożliwia leczenie małej grupy chorych o bardzo ciężkim przebiegu choroby z masywnymi zmianami zapalnymi w stawach krzyżowo-biodrowych, ale nieposiadających antygen HLA B27. Jak wskazano w ramach analizy klinicznej, nie u wszystkich pacjentów z badanych grup w badanie EMBARK i RAPID-axSpA odnotowano obecność antygenu HLA-B27 (badanie EMBARK: ETA=67% vs PLC=76,2%; badanie RAPID-axSpA, CERT 200 mg= 73,9%, CERT 400 mg= 72,5% vs PLC=78%). Zatem zasadne wydaje się rozważenie ww. uwag.

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

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

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

Nie dotyczy.

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

Odnaleziono 3 wytyczne kliniczne dotyczących leczenia aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej po niepowodzeniu terapii NLPZ:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2017, 2016), Wielka Brytania;
- Assessment of SpondyloArthritis International Society/European League Against Rheumatism (ASAS/EULAR 2016), Europa;
- American College of Rheumatology/ Spondylitis Association of America (ACR/SAA 2015), USA.

Wszystkie odnalezione rekomendacje zalecają zastosowanie inhibitorów TNF- $\alpha$  u pacjentów z aktywną postacią nr-axSpA, po nieskutecznej terapii NLPZ. We wszystkich rekomendacjach wymieniono stosowanie etanerceptu, jako inhibitora z TNF- $\alpha$ , obok adalimumabu, certolizumabu, infliksymabu i golimumabu. Rekomendacje NICE dodatkowo wyszczególniają, iż wybór inhibitora TNF- $\alpha$  powinien być dokonany ze względu na cenę – powinno się wybrać najtańszy z dostępnych produktów z ww. grupy leków.

Odnaleziono także 1 pozytywną rekomendację refundacyjną dotyczącą stosowania ocenianej technologii w leczeniu pacjentów z ciężką spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych:

- Haute Autorité de Santé (HAS 2017), Francja – w rekomendacji wskazano, że Erelzi, jako lek biopodobny nie zapewnia żadnej poprawy rzeczywistych korzyści/innowacyjności w porównaniu z lekiem referencyjnym, tj. Enbrel.

Francuski HAS w 2015 r. wydał pozytywną rekomendację dotyczącą etanerceptu (produkt leczniczy Enbrel) we wnioskowanym wskazaniu, zaznaczono jednak, że nie stwierdzono korzyści klinicznych etanerceptu w porównaniu z innymi inhibitorami TNF w analizowanym wskazaniu (adalimumab, certolizumab pegol).

Dodatkowo odnaleziono negatywną rekomendację australijską PBAC z 2016 r. oraz wcześniejszą z 2015 r. dla produktu leczniczego Enbrel w zakresie ciężkiej spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych, ze względu na nieakceptowalnie wysoki inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio, ICER) w porównaniu z terapią placebo+NLPZ.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Erelzi jest finansowany w

## **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 21.08.2018 r. Ministra Zdrowia (znaki pism: PLR.4600.98.2018.9.MC; PLR.4600.97.2018.10.MC; PLR.4600.92.2018.10.MC; IK:1422319), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Erelzi (etanercept); roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg/4 wstrzykiwacze 1 ml, kod EAN 9002260025787, Erelzi (etanercept); roztwór do wstrzykiwań we ampułko-strzykawce, 50 mg, 4 amp.-strzyk., kod EAN 9002260025794, Erelzi (etanercept); roztwór do wstrzykiwań we

ampułko-strzykawce, 25 mg, 4 amp.-strzyk. 0,5 ml, kod EAN 9002260025770, w ramach programu lekowego: „Leczenie 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. z 2017 r., poz. 1844), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości 100/2018 z dnia 15 października 2018 roku w sprawie oceny leku Erelzi (etanercept) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M 46.8)”.

## **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 100/2018 z dnia 15 października 2018 roku w sprawie oceny leku Erelzi (etanercept) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M 46.8)”.
2. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Erelzi (etanercept) w ramach programu lekowego: Leczenie pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M 46.8). Analiza weryfikacyjna nr: OT.4331.34.2018; data ukończenia: 04.10.2018 r.