



## Rekomendacja nr 61/2019

z dnia 2 sierpnia 2019 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produkt leczniczy Cimzia (certolizumab pegol) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za niezasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”.

Negatywna opinia Prezesa związana jest faktem, braku możliwości jednoznacznej oceny zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa, w porównaniu do wybranego przez wnioskodawcę komparatora oraz pozostałych leków stosowanych we wnioskowanym wskazaniu. Przeprowadzona analiza kliniczna dla porównania z [REDAKTOWANE], który jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu, opiera się jedynie na porównaniu pośrednim, z którego można wyciągnąć wniosek o [REDAKTOWANE] skuteczności certolizumabu (CER), [REDAKTOWANE]. Ponadto w odniesieniu do bezpieczeństwa, nie przeprowadzono porównania pośredniego, a jedynie porównano wyniki CER oraz [REDAKTOWANE]. Uzasadniono to z wysoką heterogenicznością wyników odnoszących się do bezpieczeństwa.

Mając na uwadze, zarówno brak uwzględnienia wszystkich leków we wnioskowanym wskazaniu w ramach komparatorów oraz brak wiarygodnych danych odnoszących do porównania CER z wybranym przez wnioskodawcę komparatorem, należy wskazać, że przeprowadzona analiza kliniczna nie pozwala na jednoznaczne wnioskowanie o wyższości, niższości lub zbliżonej skuteczności CER nad lekami obecnie finansowanymi we wnioskowanym wskazaniu.



Uwzględniając jednak badania przedstawione przez wnioskodawcę, odnoszące się do bezpieczeństwa stosowania CER u kobiet w ciąży oraz podczas karmienia piersią, warto wziąć pod uwagę możliwość finansowania wnioskowanej technologii w powyższej populacji, w sytuacji gdy nie ma możliwości podania pozostałych leków finansowanych w ramach omawianego wskazania. Jednocześnie wyniki badań, należy traktować z ostrożnością, ponieważ badania nie zostały uwzględnione przeglądzie systematycznym przeprowadzonym w ramach analizy klinicznej i nie opisano ich metodologii.

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona metodą

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Cimzia (certolizumab pegol), roztwór do wstrzykiwań, 200 mg, 2 amp.-strzyk. 1 ml + 2 gaziki; EAN: 5909990734894; cena zbytu netto: [REDACTED] PLN.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)” z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie w [REDACTED].

### **Problem zdrowotny**

Łuszczyca (ang. *psoriasis*) jest jednym z najczęstszych genetycznie uwarunkowanych schorzeń skóry (do 2% ogółu populacji w Polsce, Europie i USA) o przewlekłym i nawrotowym przebiegu. Cechuje się zwiększoną proliferacją naskórka, a klinicznie – złuszczać się wykwitami grudkowymi, ustępującymi bez pozostawienia trwałego śladu (żywoczerwone blaszki pokryte srebrzystymi łuskami). Nie jest chorobą bezpośrednio zagrażającą życiu, ale wywiera znaczny wpływ na stan psychiczny, fizyczny i socjalny chorego. Może doprowadzić do kalectwa fizycznego i znacznego obniżenia jakości życia.

Przebieg łuszczycy zwyczajnej jest przewlekły z epizodami zaostrzeń i stabilności. Zakres zmian chorobowych waha się od lekkich postaci z kilkoma subtelnymi grudkami do ciężkiej choroby pokrywającej prawie całe ciało. Początkowe zmiany mają charakter drobnych grudek do wykwitów (1-2 cm). Zmiany w pełni rozwinięte są większe, wielkości kilku centymetrów i pokryte mocno przylegającymi srebrzystymi łuskami (blaszki łuszczycowe). Powstałe ogniska szerzą się obwodowo, często z tworzeniem obrączek i ustępowaniem w części środkowej. Zmiany, które utrzymują się przez wiele miesięcy i lat są najczęściej zgrubiałe, charakteryzują się nierówną, hiperkeratotyczną powierzchnią. Ciężkość łuszczycy ocenia się przy zastosowaniu m.in. wskaźnika: PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*). Do codziennej oceny klinicznej używana jest skala PGA (ang. *Psoriasis Global Assessment*).

W Polsce, jak się szacuje, łuszczycą występuje u około 2% populacji. Łuszczycą może się ujawnić w każdym wieku, występuje z taką samą częstością u obu płci. U ok. 2/3 chorych łuszczycą ma przebieg łagodny, u pozostałych rozwijają się jej cięższe postaci. Łuszczycą stawową może współistnieć z łuszczycą zwykłą w 5-30% przypadków. W 75% przypadków choroba pojawia się przed ukończeniem 45 r.ż.

Szacuje się, że u 70–80% pacjentów zmiany skórne mają niewielkie nasilenie i wymagają jedynie stosowania leków miejscowych. U pozostałych pacjentów nasilenie zmian jest większe i konieczne bywa wdrożenie fototerapii, a nierzadko także leczenia ogólnego. Ocenia się, że u ok. 5–30% pacjentów z łuszczycą występuje łuszczycowe zapalenie stawów, przy czym choroba stawów może pojawić się zarówno u pacjentów z nasilonymi zmianami skórnymi, jak i u tych chorych, u których widoczne są jedynie pojedyncze ogniska łuszczycy na skórze i/lub paznokciach.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Wszystkie odnalezione wytyczne praktyki klinicznej zalecają rozpoczęcie terapii lekami biologicznym po niepowodzeniu terapii systemowej np. metotreksatem lub cyklosporyną, przy czym nie wskazują leku preferowanego.

W ramach analiz jako komparator dla wnioskowanej technologii wskazano [REDAKTOWANE]. Należy wskazać, że został spełniony warunek określony przepisami prawa odnoszący się do przedstawienia porównania technologii wnioskowanej z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. Niemniej jednak nieuwzględnienie pozostałych finansowanych ze środków publicznych leków utrudnia wnioskowanie o zasadności finansowania ocenianej technologii.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Cimzia (certolizumab pegol) ma duże powinowactwo do ludzkiego TNF $\alpha$  – kluczową cytokiną prozapalną, która odgrywa zasadniczą rolę w procesach zapalnych. Cimzia w sposób wybiórczy neutralizuje działanie TNF $\alpha$  (IC<sub>90</sub> = 4 ng/ml dla hamowania ludzkiego TNF $\alpha$  w teście cytotoksyczności wobec komórek włóknia komięsaka mysiego linii L929 in vitro), ale nie neutralizuje limfotoksyny  $\alpha$  (TNF $\beta$ ).

Wykazano, że certolizumab neutralizuje zarówno błonową, jak i rozpuszczalną formę ludzkiego TNF $\alpha$  w sposób zależny od dawki. Inkubacja monocytów z produktem Cimzia spowodowała zależne od dawki zahamowanie indukowanego lipopolisacharydem (LPS) wytwarzania TNF $\alpha$  i IL1 $\beta$  w ludzkich

monocytach. Cimzia nie zawiera fragmentu krystalizującego (Fc), który normalnie występuje w kompletnych przeciwciałach, dlatego *in vitro* nie wiąże dopełniacza ani nie powoduje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał. Nie indukuje apoptozy *in vitro* w ludzkich monocytach lub limfocytach pochodzących z krwi obwodowej, ani nie powoduje degranulacji neutrofilii.

Lek jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym, wstrzykując całą zawartość ampułkostrzykawki (1 ml). Miejsca odpowiednie do wykonania wstrzyknięcia to udo lub brzuch.

Po dawce początkowej (400 mg), dawka podtrzymująca produktu leczniczego Cimzia u osób dorosłych z łuszczycą plackowatą wynosi 200 mg co 2 tygodnie.

Produkt Cimzia jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego. Uwzględniając kryteria włączenia i wyłączenia programu lekowego, w ramach którego produkt miałby być finansowany, wnioskowane wskazanie jest węższe niż rejestracyjne.

### **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.*

Do przeglądu oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania certolizumabu pegol (CER) włączono:

- Badanie CIMPACT: wieloośrodkowe, prospektywne randomizowane badanie z podwójnym zaślepieniem; interwencja: CER (200 mg lub 400 mg), komparator: placebo (PLC) oraz etanercept (ETN); okres obserwacji: 48 tygodni; liczba pacjentów: CER 200 mg – 165, CER 400 mg – 167, PLC – 57, ETN – 170;
- Badanie CIMPASI: wieloośrodkowe, prospektywne randomizowane badanie z podwójnym zaślepieniem; interwencja: CER (200 mg lub 400 mg), komparator: PLC; okres obserwacji: 48 tygodni; liczba pacjentów: CER 200 mg – 186; CER 400 mg – 175, PLC – 100;
- Badanie Reich 2012: wieloośrodkowe, prospektywne randomizowane badanie z podwójnym zaślepieniem; interwencja: CER 2 (200 mg lub 400 mg), komparator: PLC; okres obserwacji: 36 tygodni (+ 12 tygodni rozszerzonej wersji badania „re-treatment”); liczba pacjentów: CER 200 mg – 59, CER 400 mg – 58, PLC – 59.

W ramach badań oceniających włączono:

[Redacted text block]

Odnaleziono również opracowanie wtórne:

- Sbidian 2017 – przegląd systematyczny; cel: Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa konwencjonalnych środków układowych, małych cząsteczek, inhibitorów czynnika martwicy nowotworu-alfa, leków blokujących szlak interleukiny-12/23, interleukiny-17 oraz interleukiny-23 oraz innych leków biologicznych u pacjentów z łuszczycą o nasileniu [Redacted]; ustalenie rankingu tych terapii zgodnie z ich skutecznością i bezpieczeństwem; przedział czasowy wyszukiwania obejmował badania opublikowane od grudnia 2016 roku;

[Redacted text block]

Dodatkowo przedstawiono dwa badania dotyczące bezpieczeństwa stosowania u kobiet w ciąży oraz podczas karmienia piersią (CRIB i CRADLE).

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących certolizumab pegol z [Redacted] we wnioskowanym wskazaniu. Na podstawie zidentyfikowanych badań możliwe było jedynie wykonanie porównania pośredniego certolizumabu z [Redacted]

Nie zidentyfikowano dowodów odnoszących się do skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

Ocenę ryzyka popełnienia błędu systematycznego w randomizowanych badaniach przeprowadzono za pomocą narzędzia stworzonego przez Cochrane Collaboration. Ryzyko we wszystkich domenach zostało określone na niskie lub nieznanne. Nieznane ryzyko popełnienia błędu odnosiło się do domen:

- Randomizacji oraz ukrycia kodu randomizacji w badaniu [Redacted];
- Zaślepienia oceny efektów w badaniach: CIMPASI Reich 2012, [Redacted];

- Niekompletnych danych zaadresowanych w badaniach: CIMPACT, CIMPASI, Reich 2012, [redacted];

Ogólna jakość badań została oceniona na nieznaną z wyjątkiem badania [redacted].

Parametr oceniany w badaniach:

- Skala PASI: określa się stopień nasilenia zmian łuszczykowych, a także poprawę w leczeniu. Ocenie poddane zostają: głowa, tułów, kończyny dolne oraz górne. Wskaźnik mieści się w skali od 0 – 72, wyższy wynik oznacza wyższe nasilenie zmian u pacjenta. Zmianę nasilenia można ocenić porównując wyjściową wartość wskaźnika PASI z wartością wskaźnika PASI w trakcie lub po leczeniu i przedstawić w formie poprawy procentowej względem stanu wyjściowego. Na przykład PASI 50 oznacza zmniejszenie zmian o 50%, PASI 75 zmniejszenie zmian o 75%, PASI 90 zmniejszenie zmian o 90%. Za minimalną istotną klinicznie różnicę w przedmiotowej skali uznaje się zmniejszenie nasilenia objawów o 75%.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

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

#### Skuteczność

W ramach porównania pośredniego CER z [redacted] porównano punkty końcowe PASI 75, PASI 90.

Prezentowano wyniki dla certolizumabu stosowanego w dawce 200 mg i 400 mg, [redacted].

#### Odpowiedź w skali PASI w okresach leczenia do 16 tygodnia – porównanie pośrednie

PASI 75

[redacted]

PASI 90

[redacted]

#### Odpowiedź w skali PASI w okresach leczenia powyżej 16 tygodnia (uwzględniono wyniki dla najdłuższych dostępnych okresów leczenia w poszczególnych badaniach) – zestawienie wyników

PASI 75

W 48 tygodniu leczenia w grupie stosującej:

- CER 200 mg odnotowano:
  - W badaniu CIMPACT 80% pacjentów z odpowiedzią PASI 75;
  - W badaniu CIMPASI 70% pacjentów z odpowiedzią PASI 75.

- CER 400 mg odnotowano:
  - W badaniu CIMPACT 98% pacjentów z odpowiedzią PASI 75;
  - W badaniu CIMPASI 82% pacjentów z odpowiedzią PASI 75.

W 24 tygodniu leczenia w grupie stosującej [REDACTED].

W 50 tygodniu leczenia w grupie stosującej [REDACTED]

PASI 90

W 48 tygodniu leczenia w grupie stosującej:

- CER 200 mg odnotowano:
  - W badaniu CIMPACT 61% pacjentów z odpowiedzią PASI 90;
  - W badaniu CIMPASI 50% pacjentów z odpowiedzią PASI 90.
- CER 400 mg odnotowano:
  - W badaniu CIMPACT 87% pacjentów z odpowiedzią PASI 90;
  - W badaniu CIMPASI 62% pacjentów z odpowiedzią PASI 90.

W 50 tygodniu leczenia w grupie stosującej:

Wyniki z publikacji Sbidian 2017

### *Bezpieczeństwo*

W ramach analizy bezpieczeństwa, dla obu leków, zestawiono wyniki dla których zbliżony był moment obserwacji, w którym raportowano działania lub zdarzenia niepożądane.

Między analizowanymi badaniami różnił się sposób raportowania zdarzeń. W badaniach CIMPACT, CIMPASI przedstawiano zdarzenia głównie jako zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*, TEAE), czyli takich które wystąpiły po wdrożeniu leczenia.

Wyniki z fazy do 16 tygodnia obserwacji

W przypadku publikacji dotyczących [REDACTED] raportowano zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*, AE).

Odsetek TEAE w grupie placebo i certolizumabu jest zbliżony i wynosi od 52,6% do 59,2%.

Odsetek poważnych TEAE wynosi 1,4% dla CER 200 mg i 3,8% dla CER 400 mg. Występowanie nowotworów złośliwych w grupie certolizumabu odnotowano dla CER 400 mg, a jego odsetek oszacowano na 0,3%.

#### Wyniki z badań CRIB i CRADLE

- Badanie CRIB wykazało – brak lub minimalny transfer certolizumab pegol przez łożysko;
- Badanie CRADLE wykazało – minimalny poziom certolizumab pegol w mleku matki przyjęty przez niemowlę.

#### Wyniki z publikacji Sbidian 2017

#### Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Cimzia wskazano, że:

- często występującymi działaniami niepożądanymi są: 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 oraz 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,

#### Komunikat FDA (ang. Food and Drug Administration)

FDA zamieściła zbiorcze ostrzeżenia dla blokerów TNF- $\alpha$ . Mogą one nieść ryzyko poważnych i ciężkich infekcji, które mogą prowadzić do hospitalizacji lub nawet śmierci. Patogeny takie jak *Legionella* i *Listeria* zostały zamieszczone w ulotce leków. Korzyści i ryzyko stosowania blokerów TNF- $\alpha$  powinny być rozważone przed zainicjowaniem terapii u pacjentów z chronicznymi i nawracającymi infekcjami. Pacjenci powyżej 65. roku życia i przyjmujący w skojarzeniu leki immunosupresyjne są w grupie ryzyka. Przed rozpoczęciem terapii pacjenci powinni zostać zdiagnozowani na obecność gruźlicy. Pacjentów przyjmujących leki z grupy inhibitorów TNF- $\alpha$  trzeba monitorować na wypadek wystąpienia infekcji. W przypadku wystąpienia ciężkiej grzybicy systemowej należy wprowadzić leczenie przeciwgrzybiczne.

Przed przystąpieniem do leczenia należy z pacjentem omówić ryzyko wystąpienia chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego zwłaszcza u niepełnoletnich i młodych dorosłych. Pacjenci powinni posiadać wiedzę dotyczącą znaków i symptomów nowotworów tj. chłoniak T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego. Do nich należą splenomegalia, hepatomegalia, bóle brzucha, gorączka, pocenie się w nocy, utrata wagi. Pacjentów należy monitorować na wypadek wystąpienia nowotworu.



#### Komunikat EMA (ang. *European Medicines Agency*)

Na stronie EMA zawarto informację, że najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatu Cimzia (występujące u maksymalnie 1 na 10 osób) to zakażenia bakteryjne, w tym ropnie, zakażenia wirusowe (w tym opryszczka, wirus brodawczaka i grypy), zaburzenia eozynofilowe, leukopenia, nudności (mdłości), bóle głowy (w tym migrena), zaburzenia czucia (takie jak drętwienie, mrowienie i pieczenie), wysokie ciśnienie krwi, zapalenie wątroby, wysypka, gorączka, ból, osłabienie, świąd i reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Produktu Cimzia nie wolno stosować u pacjentów z czynną gruźlicą, innymi ciężkimi zakażeniami lub umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca.

Na stronie URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa terapii lekiem Cimzia.

#### *Skuteczność i bezpieczeństwo praktyczne*

W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy nie odnaleziono badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa praktycznego ocenianej technologii medycznej.

#### *Ograniczenia analizy*

Na wiarygodność wnioskowania w oparciu o wyniki analizy klinicznej mają wpływ:

- Porównanie wnioskowanej technologii z wybranym komparatorem metodą pośrednią, co ogranicza wiarygodność wnioskowania o skuteczności omawianych technologii lekowych z uwagi na charakter samej metody;
- W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa wykonano jedynie zestawienie wyników, ze względu na wysoką heterogeniczność badań (zidentyfikowano rozbieżności m.in. w sposobie raportowania zdarzeń niepożądanych, w czasie oceny bezpieczeństwa leczenia), co uniemożliwia wnioskowanie o różnicach w między terapiami;

W ramach analizy uwzględniono jedynie porównanie z [redacted], natomiast nie zostały uwzględnione pozostałe leki finansowane we wskazaniu wymienionym we wniosku. [redacted]



Dodatkowo na niepewność wyników analizy klinicznej mają wpływ następujące ograniczenia:

- Brak odnalezienia badań umożliwiających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii w praktyce klinicznej;
- Brak informacji o długoterminowych efektach terapii CER w kontekście czasu leczenia w programie lekowym. Okres obserwacji w badaniach dotyczących certolizumabu wynosił 36 tyg. (badanie Reich 2012) lub 48 tyg. (badanie CIMPACT i CIMPASI), [redacted].
- Różnice w czasie oceny punktów końcowych odnoszących się do bezpieczeństwa:
  - Dane o bezpieczeństwie dotyczące certolizumabu przedstawiono w formie zbiorczych wartości z badań CIMPACT, CIMPASI I, CIMPASI II do 16. tygodnia leczenia. W przypadku badań dotyczących i [redacted] ekstrahowano dane z możliwie najbardziej zbliżonego punktu czasowego. Z tego powodu wyłączono dane z publikacji [redacted], gdyż raportowały wyniki z obserwacji do 24. i 30. tygodnia. W badaniu [redacted] nie przedstawiono danych w sposób dostateczny, umożliwiający ekstrakcję. W badaniach [redacted] wyniki pochodzą z obserwacji do 14. tygodnia, a w przypadku [redacted] z 10. tygodnia;
  - Ocena pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniu Reich 2012 (PASI 75) przeprowadzana była w 12 tyg., natomiast w pozostałych badaniach oceniających skuteczność certolizumabu, PASI 75 oceniano również w 16 tyg. [redacted].
- Różnice w ciężkości dolegliwości u pacjentów włączanych do badań klinicznych a programem lekowym. Kryteria włączenia do programu lekowego obejmują pacjentów [redacted], natomiast do badań włączano pacjentów z PASI >12 (z wyjątkiem badania [redacted]), czyli pacjentów w gorszym stanie zdrowia. Warto jednak podkreślić, że średnia wejściowa wartość PASI u pacjentów włączanych do badań CIMPAS, CIMPACT, Reich 2012 wynosiła  $\geq 20$ , [redacted] i wskazuje na znaczny udział w tych próbach klinicznych pacjentów z ciężką postacią choroby;
- Rozbieżności w dawkowaniu CER w badaniach, ChPL i programem lekowym:
  - [redacted];
  - W badaniach CIMPACT oraz CIMPASI pacjenci mogli być losowo przydzieleni do grupy stosującej certolizumab w dawce niezgodnej z zapisami ChPL Cimzia [redacted]

Powyzsze rozbieznosci moga wplywac na uzyskiwane wyniki zdrowotne.

- Pacjenci nie odpowiadajacy na leczenie w badaniu CIMPACT i CIMPASI w 16 tygodniu, byli przydzielani do ramienia stosujacego certolizumab w dawce 400 mg co 2 tygodnie.

### 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 moga wiżac 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 próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 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.

W celu oceny efektywności kosztów produktu leczniczego Cimzia stosowanego w ramach programu lekowego „leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”, przeprowadzono analizę [redacted] dla porównania z [redacted]. Oszacowania przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w [redacted] oraz dożywotnym okresie

obserwacji. Uwzględniono dyskontowanie na poziomie 3,5% dla efektów zdrowotnych oraz 5% dla kosztów.

Uwzględniono koszty leków (certolizumab i [redacted]) oraz ich podania, koszty kwalifikacji do programu lekowego i monitorowania w programie lekowym.

Wnioskodawca nie analizował kosztów działań niepożądanych ani kosztów leczenia standardowego (leki niebiologiczne), przyjmując założenie, że koszty te nie różnicują poszczególnych ocenianych technologii.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Cena zbytu netto produktu leczniczego Cimzia, przy której koszty terapii certolizumabem pegol zrównają się z kosztami leczenia [redacted].

W ramach analizy wrażliwości wykazano, że [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

#### *Ograniczenia analizy*

Należy mieć na uwadze, że wszystkie ograniczenia dotyczące analizy klinicznej, przekładają się na ograniczenia analizy ekonomicznej, a przede wszystkim, uwzględnienie wyników dotyczących skuteczności opartych na podstawie porównań pośrednich oraz brak analizy pod kątem porównania z innymi lekami finansowanymi we wnioskowanym wskazaniu, niż [redacted].

Ponadto, na wiarygodność analizy wpływają następujące aspekty:

- Zastrzeżenia dot. wyboru techniki analitycznej. Jak wskazano w ograniczeniach analizy klinicznej [redacted]
- Przeszacowanie kosztów komparatora, poprzez brak uwzględnienia aktualnej, obniżonej ceny za mg [redacted] (dane DGL), zatem wnioski pochodzące z analizy nie oddają faktycznego stanu.
- W ramach analizy podstawowej przyjęto wartości użyteczności przedstawione w badaniu Hjalte 2017, w którym raportowano dane dla pacjentów nieleczonych biologicznie jak i pacjentów stosujących leki biologiczne ogółem, tj. nie raportowano wartości użyteczności dla

pacjentów stosujących konkretny lek biologiczny, zamiast tego raportowano dane dla wszystkich pacjentów stosujących różne leki biologiczne. Jest to słuszne przy założeniu takiej samej skuteczności dla obu leków, jednak Agencja podkreśla, że wyniki przedstawione w analizie klinicznej wnioskodawcy wskazują na [REDAKTOWANE] vs CER;

- [REDAKTOWANE];
- Wnioskodawca szacował koszt podania leczenia w analizie podstawowej w oparciu o założenie, że pierwsze podanie certolizumabu pegol następuje w warunkach ambulatoryjnych, a kolejne podania realizowane są samodzielnie przez pacjenta (w tym drugim przypadku zerowy koszt podania). Podanie leku przez pacjenta jest dopuszczalne jednak w ChPL znajduje się informacja, że „Lek Cimzia na ogół podawany jest przez lekarza-specjalistę lub innego pracownika służby zdrowia.” W związku z tym nie można wykluczyć, że płatnik poniesie dodatkowe koszty związane z ambulatoryjnym podaniem leku Cimzia;

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

#### *Obliczenia własne Agencji*

Z uwagi na nieuwzględnienie przez wnioskodawcę porównania certolizumabu z innymi niż [REDAKTOWANE] lekami biologicznymi dostępnymi w ramach programu lekowego B.47, Agencja zdecydowała się na własne oszacowania kosztowe potencjalnych komparatorów. Wyniki wykazały, że najtańszym refundowanym lekiem biologicznym dostępnym na rynku w leczeniu łuszczycy plackowatej jest [REDAKTOWANE], zidentyfikowano również obniżenie ceny za mg [REDAKTOWANE]

Od czasu złożenia wniosku przez wnioskodawcę na liście refundacyjnej pojawiły się [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Z uwagi na fakt, że wnioskodawca przedstawił ceny aktualne na dzień złożenia wniosku (20.12.2018 r.) i nie zaktualizował ich w wersjach analiz przesłanych w czerwcu 2019, w ramach uzupełnienia dokumentacji, Agencja przeprowadziła dodatkowe obliczenia.

[REDAKTOWANE]

Do obliczeń wykorzystano ceny z kwietnia 2019 z komunikatu Departamentu Gospodarki Lekami Narodowego Funduszu Zdrowia (DGL NFZ) dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2019 r.

Obliczenia dla porównania z

Cena za 1 mg dla wykorzystana do obliczeń to PLN,

Wydatki inkrementalne dla CER przy uwzględnieniu ceny za mg wg DGL NFZ. Wydatki inkrementalne

Obliczenia dla porównania z

Cena za mg wykorzystana do obliczeń to . Do obliczeń wykorzystano model wnioskodawcy, w którym uwzględniono modyfikacje związane ze schematem dawkowania zgodne z ChPL.

Wydatki inkrementalne dla CER

**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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.);**

*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 nieprzedstawieniem w analizie klinicznej wnioskodawcy randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad refundowanym komparatorem zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Wartość urzędowej cena zbytu netto produktu leczniczego Cimzia, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, wynosi .

**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.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 2 letnim horyzoncie czasowym. Oszacowana przez wnioskodawcę populacja docelowa pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego wynosi:

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- wnioskowanego leku;
- technologii opcjonalnych;
- podania leczenia;
- monitorowania leczenia;
- kwalifikacji do leczenia.

Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych na proponowanych zasadach towarzyszyć będzie zmiana wydatków z perspektywy płatnika publicznego:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, że pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii wiązać się będzie w zależności od przyjętego scenariusza:

- Scenariusz minimalny

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- Scenariusz maksymalny

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### Ograniczenia analizy

Należy mieć na uwadze, że wszystkie ograniczenia dotyczące analizy klinicznej oraz analizy ekonomicznej, przekładają się na ograniczenia analizy wpływu na budżet.

[Redacted text block]

### Obliczenia własne Agencji

Agencja przeprowadziła dodatkowe obliczenia bazując na aktualnych danych DGL dotyczących ceny [Redacted]. Do obliczeń wykorzystano ceny z kwietnia 2019 z komunikatu dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2019 r. Cena za 1 mg dla [Redacted] wykorzystana do obliczeń to [Redacted] PLN, podczas gdy wnioskodawca założył cenę [Redacted] PLN/mg.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioskodawca na potrzeby analiz przyjął założenie [Redacted] CER i [Redacted], zaś Agencja stoi na stanowisku, że analiza kliniczna wykazała [Redacted] skuteczność komparatora. Jednocześnie obliczenia Agencji uwzględniające koszt substancji na podstawie danych DGL NFZ wskazują na zmianę wnioskowania w stosunku do wyników analiz przedłożonych przez wnioskodawcę w wariancie z RSS (zarówno w analizie ekonomicznej jak i w analizie wpływu na budżet) - [Redacted].

W ocenie Prezesa Agencji ponoszenie przez płatnika [Redacted] kosztów z tytułu finansowania interwencji [Redacted] niż wybrany komparator nie znajduje uzasadnienia i warunkiem refundacji powinno być znaczące obniżenie ceny / [Redacted].

### Uwagi do zapisów programu lekowego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



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

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

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

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oparte na założeniu, że głównym źródłem oszczędności pozwalającym na pokrycie wydatków związanych z finansowaniem produktu leczniczego Cimzia ze środków publicznych będzie, wygaśnięcie ochrony patentowej dla adalimumabu. Adalimumab jest stosowany w programie lekowym i jest refundowany w 100%. W związku z powyższym, wprowadzenie tańszych odpowiedników spowoduje obniżenie finansowania ze środków publicznych, nie powodując jednocześnie żadnych dodatkowych obciążeń dla świadczeniobiorców. W analizie założono, że nowe odpowiedniki będą miały cenę niższą o 25% od obecnych preparatów.

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

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 wytycznych klinicznych dotyczących leczenia łuszczycy plackowatej:

- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne - PTD 2018;
- National Institute for Health and Care Excellence – NICE 2012 (aktualizacja z 2017 r.);

- British Association of Dermatologists - BAD 2017;
- European Dermatology Forum/European Academy of Dermatology and Venereology/International Psoriasis Council – EDF/EADV/IPC 2015/2017;
- American Academy of Dermatology - AAD 2019.

Istotne jest, iż certolizumab jest lekiem nowym, zarejestrowanym w kwietniu 2018 roku, w związku z czym starsze dokumenty nie będą zawierały żadnych rekomendacji odnoszących się do tego leku.

Wszystkie odnalezione wytyczne praktyki klinicznej zalecają rozpoczęcie terapii lekami biologicznym po niepowodzeniu terapii systemowej np. metotreksatem lub cyklosporyną.

Najnowsze odnalezione wytyczne American Academy of Dermatology (AAD) opublikowane w 2019 roku oraz Polskie Towarzystwo Dermatologiczne wymieniają możliwość zastosowania certolizumabu u pacjentów z łuszczycą [redacted].

Odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje refundacyjne:

- SMC 2019 (Scottish Medicines Consortium);
- NICE 2019 (National Institute for Health and Care Excellence).

## Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 02.08.2019 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4600.4551.2018.19.KZ), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją leku Cimzia (certolizumab pegol), roztwór do wstrzykiwań, 200 mg, 2 amp.-strzyk. 1 ml + 2 gaziki; EAN: 5909990734894 W ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)” 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 2019 r., poz. 784 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 63/2019 z dnia 29 lipca 2019 roku w sprawie oceny leku Cimzia (certolizumab pegol) w ramach programu lekowego: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”.

## Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 63/2019 z dnia 29 lipca 2019 roku w sprawie oceny leku Cimzia (certolizumab pegol) w ramach programu lekowego: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”.
2. Raport nr OT.4331.25.2019. Wniosek o objęcie refundacją leku leku Cimzia (certolizumab pegol) w ramach programu lekowego "Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)". Analiza weryfikacyjna.