



Rekomendacja nr 12/2015

z dnia 18 lutego 2015 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego
Aclexa, Celecoxibum, kaps. twarde, 100 mg, 30 tabl.; Aclexa,
Celecoxibum, kaps. twarde, 100 mg, 60 tabl.; Aclexa, Celecoxibum,
kaps. twarde, 100 mg, 90 tabl.; Aclexa, Celecoxibum, kaps. twarde,
200 mg, 30 tabl.; Aclexa, Celecoxibum, kaps. twarde, 200 mg, 60
tabl.; Aclexa, Celecoxibum, kaps. twarde, 200 mg, 90 tabl.; we
wskazaniach: leczenie objawowe choroby zwyrodnieniowej
stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów, zesztywniającego
zapalenia stawów kręgosłupa oraz ostrych stanów zapalnych
narządu ruchu u osób dorosłych

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Aclexa, Celecoxibum, kaps. twarde, 100 mg, 30 tabl., EAN 5909991108373;
- Aclexa, Celecoxibum, kaps. twarde, 100 mg, 60 tabl., EAN 5909991108403;
- Aclexa, Celecoxibum, kaps. twarde, 100 mg, 90 tabl.; EAN 5909991108427;
- Aclexa, Celecoxibum, kaps. twarde, 200 mg, 30 tabl., EAN 5909991108465;
- Aclexa, Celecoxibum, kaps. twarde, 200 mg, 60 tabl., EAN 5909991108496;
- Aclexa, Celecoxibum, kaps. twarde, 200 mg, 90 tabl., EAN 5909991108502;

we wskazaniach: leczenie objawowe choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów, zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu u osób dorosłych; z kategorią dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w aptece na receptę, z poziomem odpłatności dla pacjenta 50%, w ramach istniejącej grupy limitowej.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, przedstawione dowody naukowe, wyniki analiz farmakoeconomicznych oraz ich ograniczenia, nie znajduje uzasadnienia dla finansowania ze środków publicznych celekoksybu we wnioskowanych wskazaniach.



Należy podkreślić, że na podstawie przedstawionej analizy klinicznej nie można jednoznacznie wskazać, czy nowa terapia wpływa na uzyskanie większego czy mniejszego efektu zdrowotnego w stosunku do terapii alternatywnych, które w chwili obecnej są stosowane i refundowane w tym wskazaniu w Polsce.

Oszacowanie stosunku kosztów i efektów zdrowotnych dokonane w ramach analizy ekonomicznej podlega ograniczeniom, które skutkują dużą niepewnością oszacowań. W zależności od przyjętej wysokości dawki technologia medyczna dominuje lub zostaje zdominowana przez komparator.

Wysoka niepewność oszacowań związana jest także z liczebnością populacji docelowej, u której lek byłby stosowany w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej. Biorąc pod uwagę fakt, że ostre stany zapalne narządu ruchu są wskazaniem off-label dla ocenianego produktu leczniczego oraz to, że sformułowanie wskazania pozwala na zakwalifikowanie do niego szerokiego spektrum stanów klinicznych, istnieje wysokie prawdopodobieństwo leczenia w ramach tego wskazania większej liczby pacjentów niż zostało to przyjęte do przedstawionych obliczeń.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Aclexa, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto za poszczególne opakowania wynosi:

- Aclexa (celekoksyb), kaps. twarde, 100 mg, 30 tabl., EAN 5909991108373 - [redacted];
- Aclexa (celekoksyb), kaps. twarde, 100 mg, 60 tabl., EAN 5909991108403 - [redacted];
- Aclexa (celekoksyb), kaps. twarde, 100 mg, 90 tabl.; EAN 5909991108427 - [redacted];
- Aclexa (celekoksyb), kaps. twarde, 200 mg, 30 tabl., EAN 5909991108465 - [redacted];
- Aclexa (celekoksyb), kaps. twarde, 200 mg, 60 tabl., EAN 5909991108496 - [redacted];
- Aclexa (celekoksyb), kaps. twarde, 200 mg, 90 tabl., EAN 5909991108502 - [redacted].

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w aptece na receptę, z poziomem odpłatności dla pacjenta 50%, w ramach istniejącej grupy limitowej (141.1 Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego – produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne). Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Choroba zwyrodnieniowa stawów (ChZS, ang. osteoarthritis - OA) jest to najczęstsza choroba reumatyczna charakteryzująca się bólem i zapaleniem wynikającym z uszkodzenia chrząstki stawowej, kości i tkanek miękkich. Za wystąpienie zmian zwyrodnieniowych oraz ich postęp odpowiedzialnych jest wiele czynników natury genetycznej, biochemicznej, zapalnej, czy mechanicznej. ChZS jest chorobą przewlekłą i postępującą niezależnie od leczenia. Zmiany zwyrodnieniowe nigdy nie ulegają regresji, stąd też terapia polega głównie na łagodzeniu objawów klinicznych. [8]

Częstość występowania choroby zwyrodnieniowej stawów rośnie z wiekiem i jest zależna od obecności czynników ryzyka. Ujawnia się w wieku 40-60 lat. U ponad połowy osób po 40 roku życia można rozpoznać chorobę zwyrodnieniową. Choroba występuje u mężczyzn i kobiet z podobną częstością, ale cięższe postaci ChZS dotyczą kobiet.

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą, zapalną, immunologicznie zależną, układową chorobą tkanki łącznej charakteryzującą się niespecyficznym symetrycznym zapaleniem stawów oraz występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych. Patogenezę RZS, zaliczanego do chorób autoimmunizacyjnych, wiąże się z nieprawidłowo działającym układem odpornościowym. Następstwem choroby jest niepełnosprawność, kalectwo i przedwczesna śmierć.[9] Po 5 latach trwania choroby zdolność do pracy traci około 50% chorych, a po 10 latach – blisko 100%.

Częstość występowania RZS wynosi 0,3-1,5% w populacji ogólnej, w Europie 0,8% populacji dorosłej. Choroba występuje 3-krotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn. Szczyt zachorowalności przypada na 4. i 5. dekadę życia.

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) to osiowa postać spondyloartropatii, w których dochodzi do zapalenia stawów kręgosłupa i tkanek okołokręgosłupowych, stawów obwodowych, przyczepów ścięgniowych oraz zmian zapalnych w wielu innych układach i narządach. Etiologia choroby nie została poznana, jednak wskazuje się na dużą rolę czynników genetycznych (antygen HLA-B27). Piśmiennictwo wskazuje, że oczekiwana długość życia u chorych z ZZSK jest krótsza niż w ogólnej populacji z uwagi na występujące powikłania takie jak skrobiawica, złamania kręgosłupa i inne zmiany narządowe. Dodatkowo, 10-30% chorych rezygnuje z pracy zawodowej po 10 latach trwania choroby, w związku z postępującym ograniczeniem sprawności.

Dane epidemiologiczne w dostępnym piśmiennictwie wskazują, że ZZSK występuje w populacji z częstością 0,3-1,5% (w Europie Środkowej 0,3-0,5%). Roczna zapadalność na tę chorobę wynosi 0,5-14/100 000, przy czym mężczyźni zapadają na tę chorobę 2-3 razy częściej niż kobiety. Choroba dotyczy osób w wieku produkcyjnym, jej początek zazwyczaj obserwuje się pod koniec okresu dojrzewania lub u młodych dorosłych (w 80% przypadków pierwsze objawy choroby pojawiają się przed 30 r.ż.).

Ostre stany zapalne narządu ruchu powstają najczęściej wskutek urazów i powtarzających się przeciążeń wynikających z zaburzeń postawy, wykonywanej pracy lub uprawiania dyscypliny sportowej. Mogą także występować w wyniku zapaleń swoistych i nieswoistych. Dotyczą tkanek okołostawowych, czyli mięśni, ścięgien z ich przyczepami i pochewkami, kaletek maziowych oraz więzadeł.

Choroba może wystąpić w każdym okresie życia, ale jej częstość wzrasta wraz z wiekiem.

Alternatywna technologia medyczna

Otrzymane opinie ekspertów praktyki klinicznej i wytyczne kliniczne wskazują, że leczenie w początkowej fazie choroby (ChZS, RZS, ZZSK) rozpoczyna się od podawanie niesterydowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) i paracetamolu, a dopiero w przypadku ich nieskuteczności innych silniejszych leków:

- ChZS - farmakoterapię rozpoczyna się od paracetamolu; w przypadku jego nieskuteczności, stosuje się NLPZ w najmniejszej skutecznej dawce; przy niepełnej kontroli bólu lub przeciwwskazań do stosowania ww. leków można zastosować opioidy, rozpoczynając od słabych;
- RZS - NLPZ stosuje się wyłącznie w celu doraźnego opanowania podmiotowych i przedmiotowych objawów zapalenia; w razie przeciwwskazań lub nietolerancji można stosować paracetamol i/lub słabe opioidy;
- ZZSK - w pierwszej kolejności zaleca się podawanie NLPZ; paracetamol i słabe leki opioidowe stosuje się, gdy NLPZ są przeciwwskazane, nieskuteczne lub źle tolerowane.

W przypadku ostrych stanów zapalnych narządu ruchu zaleca się stosowanie NLPZ i leków przeciwbólowych.

Chorym o wysokim ryzyku powikłań ze strony przewodu pokarmowego należy równocześnie z NLPZ podawać leki gastroprotekcyjne (inhibitory pompy protonowej).

W zależności od wskazania, w Polsce finansowane ze środków publicznych są następujące NLPZ:

- ChZS - diklofenak, ibuprofen, ketoprofen, meloksykam, naproksen, nabumeton, nimesulid;
- RZS - diklofenak, ibuprofen, ketoprofen, meloksykam, naproksen, nabumeton;
- ZZSK - diklofenak, ketoprofen, meloksykam, naproksen;
- Ostre stany zapalne - diklofenak, ibuprofen, ketoprofen, naproksen.

Opis wnioskowanego świadczenia

Celekoksyb należy do grupy terapeutycznej: Niesteroïdowe leki przeciwzapalne, przeciwreumatyczne, koksyby. Jest on doustnym, selektywnym inhibitorem cyklooksygenazy typu 2 (COX-2), nie stwierdzono natomiast istotnego hamowania COX-1.

Cyklooksygenaza jest enzymem warunkującym powstawanie prostaglandyn. Zidentyfikowano dwie izoformy cyklooksygenazy, COX-1 i COX-2. COX-2 jest izoformą enzymu indukowaną pod wpływem bodźców prozapalnych i uważa się, że jest ona odpowiedzialna przede wszystkim za syntezę prostanoidowych mediatorów bólu, stanu zapalnego i gorączki.

Objęcie refundacją jest wnioskowane dla 4 wskazań: „leczenie objawowe choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu u osób dorosłych”, przy czym ostatnie z wymienionych jest wskazaniem pozarejestacyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Ocenę kliniczną celekoksybu w porównaniu do naproksenu (komparator wybrany przez wnioskodawcę) oparto w zależności od wskazania na następujących dowodach naukowych:

- ChZS - 6 badań (Bensen 1999, Essex 2012, Essex 2014, Essex O'Connell 2012, Kivitz 2001, Sowers 2005);
- RZS - 1 badanie (Simon 1999);
- ZZSK - 1 badanie (Barkhuizen 2006);
- Ostre stany zapalne narządu ruchu - 3 badania (Bertin 2003, Petrella 2004, Petri 2004).

Ponadto w analizie bezpieczeństwa uwzględniono 1 badanie w grupie chorych na ChZS lub RZS (Goldstein 2001).

Wyniki analizy skuteczności przedstawiono dla wszystkich wskazań łącznie (metaanaliza) oraz w podziale na wskazania, gdzie przy występowaniu danego punktu końcowego w kilku badaniach również dokonano metaanalizy uzyskanych wyników. Wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawiono tylko dla wszystkich wskazań łącznie w postaci metaanalizy dla poszczególnych punktów końcowych.

Choroba zwyrodnieniowa stawów (ChZS)

Analiza danych z badań dotyczących ChZS nie wskazała na występowanie różnic istotnych statystycznie między grupą leczonych celekoksybem a grupą leczonych naproksenem pod względem:

- odsetka pacjentów z poprawą/ pogorszeniem/ bez zmian globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta,
- odsetka pacjentów z poprawą/ pogorszeniem/ bez zmian globalnej oceny stanu zdrowia wg lekarza,
- odsetka pacjentów z odpowiedzią na leczenie wg WOMAC Osteoarthritis Index,
- zmiany nasilenia objawów choroby ocenionych wg WOMAC Osteoarthritis Index,
- zmiany nasilenia objawów wg Osteoarthritis Severity Index,
- zmiany nasilenia bólu w 1. tygodniu terapii ocenionej kwestionariuszem American Pain Society (APS),
- odsetka pacjentów z odpowiedzią bólu na leczenie w skali VAS,
- zmiany nasilenia bólu w skali VAS.

Statystycznie istotnie większą częstość przerywania leczenia z powodu braku skuteczności terapii w grupie celekoksybu w porównaniu z grupą naproksenu ($p=0,01$) odnotowano w badaniu Kivitz 2001 (metaanaliza wyników z 5 RCT nie wykazała różnic istotnych statystycznie dla tego punktu końcowego pomiędzy porównywanymi terapiami, przy czym wiarygodność tego porównania z uwagi na wysoką heterogeniczność populacji jest uważana za niską).

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)

Analiza danych z badania dotyczącego RZS nie wskazała na występowanie różnic istotnych statystycznie między grupą leczonych celekoksybem a grupą leczonych naproksenem pod względem:

- odsetka osób z odpowiedzią na leczenie wg ACR-20,
- odsetka osób z poprawą globalnej oceny stanu zdrowia wg lekarza,
- odsetka osób przerywających leczenie z powodu braku skuteczności terapii,
- poprawy nasilenia bólu w skali VAS,
- poprawy liczby obrzękniętych stawów,
- skrócenia czasu trwania porannej sztywności stawów,
- zmniejszania stężenia białka CRP,
- poprawy sprawności pacjentów z RZS ocenionej kwestionariuszem HAQ,
- poprawy ogólnego stanu zdrowia ocenionego kwestionariuszem SF-36 (zarówno w 8 elementach kwestionariusza jak i w komponentach sumarycznych),

Wykazano natomiast występowanie statystycznie istotnych różnic na korzyść celekoksybu w porównaniu z naprokselem dotyczących:

- prawdopodobieństwa uzyskania poprawy globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta (RR=1,39; 95%CI: 1,02; 1,90; p=0,04; RD=0,07; 95%CI: 0,01; 0,14; p=0,03);
- zmniejszania liczby tkliwych/bolesnych stawów (MD=-2,50; 95%CI: -4,64; -0,36; p=0,02).

Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)

Analiza danych z badania dotyczącego ZZSK nie wskazała na występowanie różnic istotnych statystycznie między grupą leczonych celekoksybem a grupą leczonych naprokselem pod względem:

- odsetka pacjentów przerywających leczenie z powodu braku skuteczności terapii.

Wykazano natomiast występowanie statystycznie istotnych różnic na korzyść komparatora (naprokselem) względem:

- uzyskania odpowiedzi na leczenie wg ASAS 20 Improvement Criteria (RR=0,79; 95%CI: 0,66; 0,95; p=0,01; RD=-0,12; 95%CI: -0,22; -0,03; p=0,01),
- zmniejszania nasilenia bólu w skali VAS (MD=6,39; 95%CI: 1,23; 11,55; p=0,02),
- zmniejszania nasilenia bólu odczuwanego w nocy w skali VAS (MD=7,12; p<0,05),
- poprawy globalnej oceny aktywności choroby w ocenie pacjenta w skali VAS (MD=6,32; 95%CI: 0,74; 11,90; p=0,03),
- poprawy sprawności chorych wg kwestionariusza BASFI (MD=5,76; 95%CI: 1,77; 9,75; p<0,01).

Ostre stany zapalne narządu ruchu

Analiza danych z badań dotyczących ostrych stanów zapalnych narządu ruchu nie wskazała na występowanie różnic istotnych statystycznie między grupą leczonych celekoksybem a grupą leczonych naprokselem pod względem:

- odsetka pacjentów z poprawą globalnej oceny stanu zdrowia wg pacjenta,
- odsetka pacjentów z poprawą globalnej oceny stanu zdrowia wg lekarza
- poprawy codziennego funkcjonowania w ocenie pacjenta
- odsetkach pacjentów rezygnujących z leczenia z powodu braku skuteczności terapii.
- poprawy wskaźnika niepełnosprawności wg ASES,
- zmniejszania nasilenia bólu podczas obciążania nogi ciężarem ciała wg skali VAS,
- zmniejszania nasilenia bólu podczas spoczynku wg skali VAS,
- zmniejszania nasilenia bólu podczas uruchamiania stawu wg skali VAS,
- zmniejszania nasilenia bólu odczuwanego w nocy wg skali VAS,
- poprawy funkcjonowania wg Modified Brief Pain Inventory-Short Form,
- zmniejszania nasilenia bólu wg Modified Brief Pain Inventory-Short Form.
- odsetka pacjentów oceniających terapię, jako dobrą lub bardzo dobrą,
- odsetka pacjentów, u których w ocenie lekarza zastosowana terapia była dobra lub bardzo dobra,

- satysfakcji z leczenia w 10-punktowej skali w ocenie pacjenta,
- satysfakcji z leczenia w 10-punktowej skali w ocenie lekarza

Bezpieczeństwo

Zgodnie z ChPL Aclexa, do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych należało nadciśnienie tętnicze, natomiast do często ($\geq 1/10$ do $< 1/100$) występujących: zapalenie zatok, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych, nasilenie alergii, bezsenność, zawroty głowy, pobudzenie (hipertonie), zawał mięśnia sercowego, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej nosa, kaszel, duszność, ból brzucha, biegunka, niestrawność, wzdęcia z oddawaniem gazów, wymioty, dysfagia, osutka, świąd, objawy grypopodobne i obrzęk obwodowy (zatrzymywanie płynów).

Ocenę bezpieczeństwa celekoksybu w porównaniu z naproksenem przeprowadzono uwzględniając zdarzenia niepożądane raportowane we wszystkich badaniach zakwalifikowanych do analizy klinicznej.

Nie wykazano znamienych różnic między celekoksybem i naproksenem pod względem ryzyka wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych
- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem
- ciężkich zdarzeń niepożądanych
- przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem 2 badań, gdzie stwierdzono różnice znamienne statystycznie: w badaniu Essex 2012 mniejsze ryzyko dla celekoksybu, natomiast w badaniu Petri 2004 większe ryzyko dla celekoksybu
- przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z terapią
- zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego łącznie
- biegunki
- bólu brzucha, z wyjątkiem badań Kivitz 2001 i Bertin 2003, gdzie stwierdzono znamienne statystycznie mniejsze ryzyko dla celekoksybu
- bólu w nadbrzuszu
- dyskomfortu w jamie brzusznej
- niestrawności, z wyjątkiem badania Petrella 2004, gdzie stwierdzono znamienne statystycznie mniejsze ryzyko dla celekoksybu
- nudności, z wyjątkiem badania Goldstein 2001, gdzie stwierdzono znamienne statystycznie mniejsze ryzyko dla celekoksybu
- oddawania gazów, z wyjątkiem badania Kivitz 2001, gdzie stwierdzono znamienne statystycznie mniejsze ryzyko dla celekoksybu
- refluksu żołądkowo-przełykowy
- wzdęcia brzucha
- zaparc, z wyjątkiem badania Barkhuizen 2006, gdzie stwierdzono znamienne statystycznie mniejsze ryzyko dla celekoksybu
- atopowego, alergicznego nieżyty nosa
- bezsenności

- bólu gardła
- bólu głowy, z wyjątkiem badań Kivitz 2001 i Barkhuizen 2006, gdzie stwierdzono znamienne statystycznie większe ryzyko dla celekoksybu
- bólu pleców
- depresji
- infekcji górnych dróg oddechowych
- nadciśnienia tętniczego
- obniżenia hematokrytu o co najmniej 5%
- obrzęku obwodowego
- senności
- świądu
- wysypki
- zakażenie górnych dróg oddechowych
- zapalenia nosogardła
- zapalenia skóry
- zapalenia zatok, z wyjątkiem badania Barkhuizen 2006, gdzie stwierdzono znamienne statystycznie mniejsze ryzyko dla celekoksybu
- zawrotów głowy
- zmęczenia

Dodatkowo, różnice istotne statystyczne pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem stwierdzono w odniesieniu do:

- ryzyka występowania wrzodów żołądka lub dwunastnicy (Simon 1999 i Goldstein 2001), które było mniejsze dla celekoksybu w porównaniu z naproksenem
- ryzyko wystąpienia bólu stawów (Essex 2012, Barkhuizen 2006), które było większe dla celekoksybu w porównaniu z naproksenem.

Dla zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego łącznie, bólu brzucha, bólu w nadbrzuszu, nudności, oddawania gazów i zaparc w przeprowadzonych metaanalizach wyników wykazano różnice znamienne statystycznie dla na korzyść celekoksybu, przy czym wiarygodność tego porównania z uwagi na wysoką heterogeniczność populacji jest uważana za niską.

Należy podkreślić, że na podstawie przedstawionej analizy klinicznej nie można jednoznacznie wskazać, czy nowa terapia wpływa na uzyskanie większego czy mniejszego efektu zdrowotnego w stosunku do terapii alternatywnych, które w chwili obecnej są stosowane i refundowane w tym wskazaniu w Polsce. Wiarygodność analizy klinicznej istotnie ogranicza kilka czynników:

- Ocena bezpieczeństwa w zakresie incydentów sercowo-naczyniowych ograniczona do przedstawienia wyników opracowań wtórnych, bez szczegółowej oceny w oparciu o odnalezione badania pierwotne. Spośród odnalezionych badań wtórnych 2 przeglądy wskazują na istotne na niekorzyść celekoksybu ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.
- Dobranie tylko jednego komparatora (naproksen), podczas gdy w poszczególnych wskazaniach możliwy do zastosowania i finansowany ze środków publicznych jest szereg

innych leków z grupy NLPZ. Poza naproksenem we wszystkich ocenianych wskazaniach stosowane i finansowane są diklofenak i ketoprofen.

- Dokonanie porównania w formie metaanalizy wyników dla wszystkich wskazań łącznie, co – z uwagi na wysoką heterogeniczność populacji i różną patogenezę chorób uwzględnionych w analizie – daje wyniki o niskiej precyzji oszacowań i niskiej użyteczności przy podejmowaniu decyzji dotyczącej finansowania świadczenia.
- Dokonanie porównania w formie metaanalizy wyników dla poszczególnych punktów końcowych pochodzących z badań, które różniły się pod względem testowanej hipotezy badawczej, czasu obserwacji, kryteriów włączenia. Nie jest możliwe określenie wpływu opisaną powyżej wysokiej heterogeniczności na wyniki analizy.
- W 3 badaniach odnotowano znamienne różnice wyjściowe między grupami utworzonymi w wyniku randomizacji: Bertin 2003 – grupy różniły się istotnie poziomem odczuwanego bólu podczas uruchamiania stawu (skala VAS), Petri 2004 - grupy różniły się istotnie nasileniem bólu wg Modified Brief Pain Inventory – Short Form oraz Sowers 2005 – grupy różniły się znamienne nasileniem objawów wg WOMAC Osteoarthritis Index, co podważa skuteczność randomizacji. Odnotowano także wysokie odsetki utraty pacjentów z badań, co skłania do rozważań nad skutecznością zaślepienia prób.
- Dla wskazania ostre stany zapalne narządu ruchu przedstawiono badania, w których kryteria włączenia obejmowały osoby z: bólem barku spowodowanym zapaleniem ścięgna lub zapaleniem kaletki maziowej barku, ostrym zapaleniem ścięgna i/lub kaletki podbarkowej, trwałym bocznym zwichnięciem kostki 1-szego lub 2-go stopnia. Kryteria te nie wysycają puli schorzeń, jakie są możliwe do zakwalifikowania pod rozpoznanie ostre stany zapalne narządu ruchu (są to m.in.: zwichnięcia i skręcenia, bezpośrednich urazów, bólu odcinka krzyżowo-lędźwiowego kręgosłupa, zapalenia kałek maziowych, czy zapalenia pochewki maziowej ścięgien). Oznacza to, że dla części populacji, w której lek miałby być refundowany, nie przedstawiono żadnych dowodów naukowych, wobec tego trudno mówić o wykazaniu (zbadaniu) efektywności klinicznej ocenianego leku w całym spektrum jednostek chorobowych, które mogą zawierać się w brzmieniu proponowanego wskazania refundacyjnego.
- Analizowanie wyników dla celekoksybu bez rozróżnienia na wysokość dawki (200 i 400 mg) nie pozwala wnioskować, jak wyglądałaby skuteczność dla poszczególnych dawek i jaki efekt względem komparatora zostałby wtedy uzyskany, zwłaszcza, że zgodnie z ChPL Aclexa leczenie powinno rozpoczynać się od dawki 200 mg, a dopiero w przypadku nieuzyskania poprawy, dawkę należy zwiększyć do 400 mg.
- Tylko część badań definiowała jaka zmiana wskaźnika jest uznawana za odpowiedź, natomiast nigdzie nie odniesiono się do kwestii, jaka różnica w uzyskanych wynikach jest uznawana za minimalną odpowiedź na leczenie, która jest jednocześnie klinicznie istotna.

Skuteczność praktyczna

W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono wyników badań odnoszących się do skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej. Kryteria włączenia i strategia wyszukiwania wykluczały odnalezienie publikacji opisujących skuteczność i bezpieczeństwo celekoksybu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentu 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 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 zł (3 x 39 859 zł).

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

Ocenę opłacalności terapii celekoksybem względem komparatora (naproksen) przeprowadzono łącznie dla wszystkich wnioskowanych wskazań, wykorzystując technikę kosztów-użyteczności. Wnioskodawca założył, że interwencje są porównywalne pod względem skuteczności, a jedyne różnice występują w zakresie bezpieczeństwa. Przyjęto horyzont czasowy określony jako dożywotni, jednak *de facto* w przypadku chorób przewlekłych (ChZS, RZS i ZZSK) wynosił on 41 lat, zaś dla ostrych stanów zapalnych narządu ruchu 60 lat, co wynika z przyjętego do modelowania wieku pacjentów. Założono 2-letni okres leczenia dla ChZS, RZS i ZZSK (leczenie długie) oraz 3-miesięczny dla ostrych stanów zapalnych (leczenie krótkie). Oceny kosztów dokonano z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej.

Przy wymienionych powyżej założeniach i dawkowaniu 200 mg na dobę, celekoksyb zdominował naproksen zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej, tj. wiąże się z uzyskaniem dodatkowego efektu zdrowotnego (QALY) przy mniejszych kosztach przy długim i krótkim okresie leczenia. Zmiana wnioskowania wykazana w analizie wrażliwości następowała przy uwzględnieniu maksymalnego dawkowania (400 mg), kiedy celekoksyb stawał się zdominowany przez naproksen w długim okresie leczenia z perspektywy NFZ i wspólnej oraz w krótkim okresie leczenia z perspektywy wspólnej, natomiast z perspektywy NFZ był tańszy, ale mniej skuteczny.

Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Aclexa, przy uwzględnieniu wartości ICUR z analizy podstawowej i aktualnego proggu opłacalności (119 577 zł), nie istnieje z perspektywy NFZ, gdyż podnoszenie ceny jest ograniczone przez limit finansowania, natomiast z perspektywy wspólnej, w zależności od liczby zdefiniowanych dawek dobowych (ang. defined daily dose, DDD) w opakowaniu, wynosi:

- a) dla długiego leczenia:
 - dla opakowania Aclexa zawierającego 15 DDD – 49,49 zł,
 - dla opakowania Aclexa zawierającego 30 DDD – 99,54 zł,
 - dla opakowania Aclexa zawierającego 45 DDD – 149,98 zł,
 - dla opakowania Aclexa zawierającego 60 DDD – 200,54 zł,

- dla opakowania Aclexa zawierającego 90 DDD – 301,92 zł;
- b) dla krótkiego leczenia:
 - dla opakowania Aclexa zawierającego 15 DDD – 77,07 zł,
 - dla opakowania Aclexa zawierającego 30 DDD – 154,71 zł,
 - dla opakowania Aclexa zawierającego 45 DDD – 232,73 zł,
 - dla opakowania Aclexa zawierającego 60 DDD – 310,87 zł,
 - dla opakowania Aclexa zawierającego 90 DDD – 467,42 zł.

Wskazać jednak należy, że uzyskane wyniki w analizie ekonomicznej mogą nie mieć przełożenia na rzeczywistość płatnika publicznego w Polsce z uwagi na poniższe:

- analiza ekonomiczna nie wykorzystuje danych uzyskanych w analizie klinicznej, lecz posługuje się danymi pochodzącymi z opracowania NICE (na podstawie badań dla RZS i ChZS), które uwzględniało inne prawdopodobieństwa zdarzeń, wynikające z dostosowania ryzyka do niższych dawek leków, uznanych za najczęściej stosowane. Należy podkreślić, że badania w AKL opierały się na dawkowaniu celekoksybu w wysokości 200 i 400 mg (dla wskazania ostre stany zapalne narządu ruchu jedynie 400 mg) oraz naproksenu w wysokości 1 g, natomiast analiza NICE przyjęła wartości ryzyka zdarzeń niepożądanych dla dawki 200 mg dla celekoksybu i 750 mg dla naproksenu. Wartości prawdopodobieństwa zdarzeń niepożądanych nie można odnieść do wyników analizy klinicznej ponieważ wyniki zostały w niej przedstawione bez rozróżnienia względem dawki.
- analiza kliniczna wnioskodawcy wskazuje, że w ramach oceny skuteczności dla wszystkich wskazań oceny dla 40 punktów końcowych nie wykazano różnic istotnych statystycznie, dla 2 punktów końcowych wykazano różnice istotne statystycznie na korzyść celekoksybu, a dla 5 punktów końcowych różnice istotne statystycznie na korzyść naproksenu. W ocenie bezpieczeństwa wskazano na różnice istotne statystycznie dla 7 punktów końcowych na korzyść celekoksybu, dla 1 punktu końcowego różnica istotna statystycznie na korzyść naproksenu, ale bez szczegółowej oceny bezpieczeństwa w zakresie ryzyka sercowo-naczyniowego. Bez istotnej straty dla obecnie finansowanych terapii możliwe było oszacowanie opłacalności terapii z wykorzystaniem techniki minimalizacji kosztów.
- użyteczności stanów zdrowia zakładają, że niewydolność serca jest stanem o wyższej użyteczności niż objawowy wrzód i powikłane krwawienia ze strony przewodu pokarmowego, a model stanów zdrowia nie zakłada przejścia ze stanu „zawał serca” do stanu „niewydolność serca”.
- założenia dotyczące horyzontu analizy może nie znajdować odzwierciedlenia w rzeczywistości płatnika publicznego. Szczyt zachorowań na ChZS i RZS rozpoczyna się od 40 roku życia, na ZZSK przed 30 rokiem życia, zaś znaczna część ostrych stanów zapalnych narządu ruchu nie zależy od wieku i może występować w każdym momencie życia. To wskazuje, że przyjęty horyzont czasowy nie będzie stanowił horyzontu dożywotniego dla części pacjentów (będzie zbyt krótki). Uśrednienie wieku pacjentów z badań dla różnych wskazań (co zawiąza w tym wypadku wiek pacjenta w przyjętym modelu) nie znajduje uzasadnienia i także może zaburzać wyniki analizy. Wobec powyższego wątpliwa jest zasadność modelowania dla wszystkich wskazań łącznie, a także włączenia do modelu w obecnym kształcie wskazania ostre stany zapalne narządu ruchu, gdzie leczenie jest krótkie w porównaniu do pozostałych chorób przewlekłych. Bardziej zasadnym podejściem byłoby przeprowadzenia modelowania odrębnie dla każdego ze wskazań, lub oszacowanie opłacalności z wykorzystaniem techniki minimalizacji kosztów.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

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.

Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych (RCT) dowodzących przewagi przedmiotowego leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w 3 na 4 wnioskowane wskazania, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych. Jedynie w odniesieniu do RZS warunek wyższości został wykazany, natomiast dla pozostałych wskazań (ChZS, ZZSK, OSZ) z uwagi na brak dowodów na wyższość terapii celekoksybem, Agencja dokonała wyliczenia urzędowej ceny zbytu zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. W analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki tylko dla jednego z kilku dostępnych i refundowanych komparatorów.

W związku z zachodzeniem okoliczności opisanych art. 13 ust 3 ustawy o refundacji, Agencja obliczyła urzędową cenę zbytu dla leku Aclexa, przy której koszt stosowania celekoksybu nie jest wyższy niż koszt technologii medycznej, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Obliczenia Agencji opierają się na założeniu o podobnej skuteczności przeciwbólowej i przeciwzapalnej celekoksybu i innych leków z grupy NLPZ (Wordliczek 2007, Prescrire 2005), co powoduje pominięcie aspektu bezpieczeństwa pomiędzy porównywanymi lekami, co jest głównym ograniczeniem przedstawionych obliczeń własnych. Dla wszystkich porównywanych technologii przyjęto, że wartość efektu zdrowotnego będzie wynosić 1. Koszty leków oszacowano jako jednodniową terapię produktami leczniczymi aktualnie refundowanymi we wnioskowanych wskazaniach, a ich koszt przyjęto na podstawie cen z aktualnego obwieszczenia MZ, DDD i danych wnioskodawcy.

Substancją czynną o najkorzystniejszym współczynniku CUR jest:

- w perspektywie płatnika - ibuprofen we wskazaniach: ChZS, RZS i ostre stany zapalne oraz diklofenak we wskazaniu ZZSK (nie szacowano urzędowej ceny zbytu dla leku Aclexa względem tego komparatora we wskazaniu RZS z uwagi na spełnienie warunku art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji),
- w perspektywie wspólnej - diklofenak we wskazaniach: ChZS, RZS, ZZSK i ostre stany zapalne (nie szacowano urzędowej ceny zbytu dla leku Aclexa względem tego komparatora we wskazaniu RZS z uwagi na spełnienie warunku art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji).

Wobec powyższego urzędowa cena zbytu celekoksybu, przy której koszt terapii produktem leczniczym Aclexa nie jest wyższy niż koszt terapii komparatorem (ibuprofen lub diklofenak) wynosi odpowiednio:

- a) z perspektywy NFZ, we wszystkich wnioskowanych wskazaniach:
- [] dla opakowania Aclexa 100 mg x 30 kapsułek,
 - [] dla opakowania Aclexa 100 mg x 60 kapsułek,
 - [] dla opakowania Aclexa 100 mg x 90 kapsułek,
 - [] dla opakowania Aclexa 200 mg x 30 kapsułek,

- [redacted] dla opakowania Aclexa 200 mg x 60 kapsułek,
 - [redacted] dla opakowania Aclexa 200 mg x 90 kapsułek;
- b) z perspektywy wspólnej:
- we wskazaniach ChZS, ZZSK:
 - [redacted] dla opakowania Aclexa 100 mg x 30 kapsułek,
 - [redacted] dla opakowania Aclexa 100 mg x 60 kapsułek,
 - [redacted] dla opakowania Aclexa 100 mg x 90 kapsułek,
 - [redacted] dla opakowania Aclexa 200 mg x 30 kapsułek,
 - [redacted] dla opakowania Aclexa 200 mg x 60 kapsułek,
 - [redacted] dla opakowania Aclexa 200 mg x 90 kapsułek;
 - we wskazaniu ostre stany zapalne narządu ruchu:
 - [redacted] dla opakowania Aclexa 100 mg x 30 kapsułek,
 - [redacted] dla opakowania Aclexa 100 mg x 60 kapsułek,
 - [redacted] dla opakowania Aclexa 100 mg x 90 kapsułek,
 - [redacted] dla opakowania Aclexa 200 mg x 30 kapsułek,
 - [redacted] dla opakowania Aclexa 200 mg x 60 kapsułek,
 - [redacted] dla opakowania Aclexa 200 mg x 90 kapsułek.

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 budżet płatnika objęcia refundacją terapii celekoksybem we wnioskowanych wskazaniach wnioskodawca przedstawił w oparciu o założenie, że terapia nie trwa dłużej niż 30 dni a więc produkt leczniczy Aclexa kwalifikowałby się do 50% poziomu odpłatności. Populacja została natomiast oszacowana w wariantcie sprzedażowym, na podstawie pacjentolat.

Istotne jest to, że założenie dot. odpłatności jest sprzeczne z przedstawioną analizą ekonomiczną, gdzie do modelowania kosztów i efektów zdrowotnych przyjęto długość leczenia: 3 miesiące dla wskazania ostre stany zapalne narządu ruchu oraz 2 lata dla ChZS, RZS i ZZSK. Z uwagi na fakt, że ChZS, RZS i ZZSK są chorobami przewlekłymi, nieprawdopodobne wydaje się założenie ze leczenie

NLPZ będzie krótsze niż 30 dni, co wynika również z opinii ekspertów klinicznych. Wobec powyższego lek kwalifikuje się do odpłatności na 30%.

Dużą niepewnością obarczone są wyliczenia dotyczące populacji, gdyż jej szacowanie w wariancie sprzedażowym nie uwzględnia czasu przyjmowania leków i rzeczywistej liczby pacjentów, a jedynie ilość sprzedanych (zrefundowanych) opakowań leków. Wiarygodność oszacowań populacji podważa również fakt, że wskazanie ostre stany zapalne narządu ruchu jest wskazaniem pozarejestacyjnym (off-label) i jednocześnie na tyle szerokim, że bardzo trudne jest realne określenie populacji docelowej. Określenie struktury populacji dla tego wskazania w oparciu o dwa stany (zapalenie pochewki maziowej ścięgien i ból kręgosłupa w odcinku krzyżowo-lędźwiowym) wydaje się znacznym niedoszacowaniem. Podobna sytuacja występuje w przypadku określania populacji docelowej dla ChZS, gdzie uwzględniono jedynie ChZS stawu biodrowego.

Wpływ na wiarygodność wyników analizy ma także założenie dotyczące:

- przeciętnego dawkowania leków, które stoi w sprzeczności z badaniami przedstawionymi w analizie klinicznej, gdzie stosowano dawki 200 i 400 mg w CHZS, RZS i ZZSK, a dla wskazania ostre stany zapalne narządu ruchu jedynie dawkę 400 mg,
- przejścia rynku pozostałych NLPZ, w tym leków nie uwzględnionych w analizie klinicznej i analizie ekonomicznej jako technologie alternatywne, które mogą być zastąpione przez celekoksyb; ponadto przejście rynku NLPZ na poziomie uwzględnionym w analizie przewyższa deklarowany poziom zaopatrzenia wskazany we wniosku refundacyjnym.

Z uwagi na wysoką niepewność oszacowań odstąpiono od przedstawiania wyników analizy w niniejszej rekomendacji.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 dokumentów wyznaczających aktualne standardy postępowania w leczeniu ChZS i odnoszących się do stosowania koksymbów, które zostały wydane przez National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2014), European League Against Rheumatism (EULAR 2007), Michigan Quality Improvement Consortium (MQIC 2013), American College of Rheumatology (ACR 2012) i National Health and Medical Research Council (NHMRC 2009a).

Odnaleziono 5 dokumentów wyznaczających aktualne standardy postępowania w leczeniu RZS i odnoszących się do stosowania koksymbów, które zostały wydane przez Zespół Konsultanta Krajowego z dziedziny Reumatologii w 2008 r., National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2013), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 2011), Spanish Society of Rheumatology (SSR 2011), National Health and Medical Research Council (NHMRC 2009b).

Odnaleziono 4 dokumenty wyznaczające aktualne standardy postępowania w leczeniu ZZSK i odnoszące się do stosowania koksymbów, które zostały wydane przez Zespół Konsultanta Krajowego z dziedziny Reumatologii w 2008 r., French Society for Rheumatology (SFR 2014), Assessment

of SpondyloArthritis international Society (ASAS) / European League Against Rheumatism (EULAR) w 2010 r. oraz wytyczne grupy ekspertów z 2008 r.

We wszystkich publikacjach dotyczących ChZS, RZS i ZZSK wskazuje się, że NLPZ, w tym inhibitory COX-2, są jedną z opcji terapeutycznych, które są zalecane do stosowania we wstępnym leczeniu/ w pierwszej linii leczenia oraz w okresie zaostrzeń choroby zapalnej w połączeniu z lekami modyfikującymi przebieg choroby. Inhibitory COX-2 zalecane są nawet w przypadku pacjentów z umiarkowanym /wysokim ryzykiem powikłań żołądkowo-jelitowych. Często inhibitory COX-2 są zalecane z jednoczesnym stosowaniem leków gastroprotekcyjnych. Wytyczne wskazują też, że należy ich używać z ostrożnością u pacjentów z nadciśnieniem oraz trwałymi zaburzeniami sercowo-naczyniowymi i tylko w przypadku, gdy indywidualne korzyści kliniczne przewyższają ryzyko sercowo-naczyniowe.

Odnaleziono 2 dokumenty wyznaczające aktualne standardy postępowania w leczeniu ostrych stanów zapalnych i odnoszących się do stosowania koksycybów. Dotyczyły one: skręcenia kostki – dokument (KCE 2013) oraz ostrego i podostrego lumbago u dorosłych – dokument (ICSI 2012). W obu przypadkach wytyczne zalecały stosowanie NLPZ.

Dodatkowo, polskie wytyczne z 2013 r. dotyczące stosowania NLPZ ogółem wskazują, że wybór leku, dawki i czas jego stosowania powinien być każdorazowo indywidualizowany dla konkretnego chorego, z uwzględnieniem wszystkich dających się przewidzieć możliwych działań niepożądanych, tak aby występowało największe prawdopodobieństwo przewagi korzyści zastosowanego leczenia nad możliwymi działaniami niepożądanymi.

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do finansowania leku Aclexa we wnioskowanych wskazaniach. Odnaleziono natomiast 2 rekomendacje odnoszące się do innego produktu leczniczego zawierającego substancję czynną celekoksyb – Celebrexu.

Haute Autorité de Santé (HAS) w dokumencie z 2012 utrzymał pozytywną rekomendację dla Celebrexu we wskazaniach: ChZS, RZS i ZZSK, natomiast Scottish Medicines Consortium (SMC) w dokumencie z 2007 r. nie rekomendował Celebrexu w ZZSK, uzasadniając decyzję brakiem wniosku refundacyjnego od podmiotu odpowiedzialnego.

Z danych refundacyjnych dostarczonych przez wnioskodawcę wynika, że:

- a) Aclexa - 100 mg, 30 tabl.
 - jest finansowany w 5 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano), w tym 3 o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita (Estonia, Litwa, Słowacja),
 - we wspomnianych krajach lek jest refundowany na poziomie z 50, 64 lub 80%,
 - w Słowacji finansowanie jest ograniczone do preskrypcji przez ortopedę, reumatologa lub neurologa,
 - W żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka;
- b) Aclexa - 100 mg, 60 tabl.
 - jest finansowany jedynie w 1 kraju UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano) i nie jest to kraj o zbliżonym do Polski PKB;
- c) Aclexa - 200 mg, 30 tabl.
 - jest finansowany w 5 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano), w tym 2 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita (Estonia, Litwa),
 - we wspomnianych krajach lek jest refundowany na poziomie z 50 lub 80%,
- d) Aclexa - 100 mg, 90 tabl.; 200 mg, 60 tabl. oraz 200 mg, 90 tabl.

- nie są refundowane w żadnym z krajów UE i EFTA.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 16.12.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-4610-951/BR/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Aclexa, Celecoxibum, kaps. twarde, 100 mg, 30 tabl., EAN 5909991108373; Aclexa, Celecoxibum, kaps. twarde, 100 mg, 60 tabl., EAN 5909991108403; Aclexa, Celecoxibum, kaps. twarde, 100 mg, 90 tabl.; EAN 5909991108427; Aclexa, Celecoxibum, kaps. twarde, 200 mg, 30 tabl., EAN 5909991108465; Aclexa, Celecoxibum, kaps. twarde, 200 mg, 60 tabl., EAN 5909991108496; Aclexa, Celecoxibum, kaps. twarde, 200 mg, 90 tabl., EAN 5909991108502, we wskazaniach: leczenie objawowe choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu u osób dorosłych, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 15/2015 z dnia 18 lutego 2015 r. w sprawie oceny leku Aclexa (celekoksyb) EAN 5909991108373 we wskazaniu: leczenie objawowe choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu u osób dorosłych; nr 16/2015 z dnia 18 lutego 2015 r. w sprawie oceny leku Aclexa (celekoksyb) EAN 5909991108403 we wskazaniu: leczenie objawowe choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu u osób dorosłych; nr 17/2015 z dnia 18 lutego 2015 r. w sprawie oceny leku Aclexa (celekoksyb) EAN 5909991108427 we wskazaniu: leczenie objawowe choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu u osób dorosłych; nr 18/2015 z dnia 18 lutego 2015 r. w sprawie oceny leku Aclexa (celekoksyb) EAN 5909991108465 we wskazaniu: leczenie objawowe choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu u osób dorosłych; nr 19/2015 z dnia 18 lutego 2015 r. w sprawie oceny leku Aclexa (celekoksyb) EAN 5909991108496 we wskazaniu: leczenie objawowe choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu u osób dorosłych; nr 20/2015 z dnia 18 lutego 2015 r. w sprawie oceny leku Aclexa (celekoksyb) EAN 5909991108502 we wskazaniu: leczenie objawowe choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu u osób dorosłych

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 15/2015 z dnia 18 lutego 2015 r. w sprawie oceny leku Aclexa (celekoksyb) EAN 5909991108373 we wskazaniu: leczenie objawowe choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu u osób dorosłych
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 16/2015 z dnia 18 lutego 2015 r. w sprawie oceny leku Aclexa (celekoksyb) EAN 5909991108403 we wskazaniu: leczenie objawowe choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu u osób dorosłych
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 17/2015 z dnia 18 lutego 2015 r. w sprawie oceny leku Aclexa (celekoksyb) EAN 5909991108427 we wskazaniu: leczenie objawowe choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu u osób dorosłych
4. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 18/2015 z dnia 18 lutego 2015 r. w sprawie oceny leku Aclexa (celekoksyb) EAN 5909991108465 we wskazaniu: leczenie objawowe choroby zwyrodnieniowej

- stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu u osób dorosłych
5. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 19/2015 z dnia 18 lutego 2015 r. w sprawie oceny leku Aclexa (celekoksyb) EAN 5909991108496 we wskazaniu: leczenie objawowe choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu u osób dorosłych
 6. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 20/2015 z dnia 18 lutego 2015 r. w sprawie oceny leku Aclexa (celekoksyb) EAN 5909991108502 we wskazaniu: leczenie objawowe choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu u osób dorosłych
 7. Raport nr AOTM-OT-4350-46/2014. Wniosek o objęcie refundacją leku Aclexa (celekoksyb) we wskazaniu: leczeniu objawowe choroby zwyrodnieniowej stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz ostrych stanów zapalnych narządu ruchu u osób dorosłych. Analiza weryfikacyjna.
 8. Piotr Leszczyński, Katarzyna Pawlak-Buś, Choroba zwyrodnieniowa stawów – epidemia XXI wieku, FARMACJA WSPÓŁCZESNA 2008; 1: 79-87
 9. Ewa Bryl, Jacek M. Witkowski, Układ odpornościowy a reumatoidalne zapalenie stawów, Forum Medycyny Rodzinnej 2008, tom 2, nr 3, 196–207