



## Rekomendacja nr 46/2015

z dnia 25 maja 2015 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Enbrel  
(etanercept): proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu  
do wstrzykiwań, 25 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-  
strzykawce, 50 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu,  
50 mg, w ramach programu lekowego „Leczenie etanerceptem  
świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią osiowej  
spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi  
objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10 M 46)”**

**Prezes Agencji** nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Enbrel (etanercept):

- proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg, EAN: 5909990777938,
- roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg, EAN: 5909990618255,
- roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg, EAN: 5909990712755.

w ramach programu lekowego „Leczenie etanerceptem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10 M 46)”.

### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wyniki dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oraz porównanie kosztów terapii wnioskowanej w populacji chorych z ciężką, aktywną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia stwierdza, że etanercept jest terapią porównywalną pod względem efektywności klinicznej z innymi antagonistami TNF ale nie jest terapią kosztowo efektywną.

Przedstawione dowody naukowe wskazują istotną statystycznie skuteczność w porównaniu do leczenia placebo, ale dokonane porównanie pośrednie z certolizumabem pegol wykazało niższą skuteczność wnioskowanej technologii. Należy mieć na względzie, że nie odnaleziono badań dokładnie odzwierciedlających charakterystykę chorych objętych leczeniem w ramach programu lekowego. W efekcie przeprowadzona analiza przedstawia wyniki dla populacji innej niż wnioskowana. Ponadto, badania zostały przeprowadzonej na niedużej grupie chorych.



Obraz kliniczny ciężkiej aktywnej osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia nie został dokładnie opisany, ponadto może być utożsamiany z początkiem zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

W analizie ekonomicznej przeprowadzono dwa porównania, w ramach jednego z nich zastosowano analizę minimalizacji kosztów w stosunku do porównania obejmującego zastosowanie etanerceptu i certolizumabu pegol. Analiza kliniczna w porównaniu pośrednim wykazała, że certolizumab pegol ma wyższą skuteczność, w związku z czym przeprowadzona technika analityczna nie wydaje się być właściwa.

Dodatkowo, w analizie ekonomicznej jako komparator zostało przedstawione leczenie objawowe (BSC) w oparciu o wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów, które nie jest spójne z komparatorem uwzględnionym w badaniach klinicznych i uwzględniało bardzo szerokie spektrum technologii. W założeniach przeprowadzonego modelu uznano także, że stosowanie BSC nie daje poprawy stanu zdrowia, co nie jest zgodne z badaniem Dougados 2014 zawartym w analizie klinicznej.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Enbrel (etanercept):

- proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg, EAN: 5909990777938,
- roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg, EAN: 5909990618255,
- roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg, EAN: 5909990712755

dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi:

- 25 mg, EAN: 5909990777938 – [redacted]
- 50 mg, EAN: 5909990618255 – [redacted]
- 50 mg, EAN: 5909990712755 – [redacted]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Spondyloartropatie (SpA), to grupa chorób, w których dochodzi do zapalenia stawów kręgosłupa i tkanek okołokręgosłupowych, stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych oraz zmian zapalnych w wielu innych układach i narządach.

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

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

Chorobowość spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych oceniono na 0,35%, tj. 350/100 000 osób.

Przyczyna spondyloartropatii nie jest znana, bierze się pod uwagę udział czynników genetycznych i zakażeń. Za genetycznym podłożem przemawia zbieżność występowania chorób z omawianej grupy z obecnością antygenu HLA-B27, uznanego za marker SpA. Czynniki zakaźne mogą być odpowiedzialne za zapoczątkowanie procesu zapalnego w przebiegu SpA za pośrednictwem antygenu HLA-B27.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Leczenie SpA osiowej powinno być kompleksowe i podobne do tego stosowanego w ZZSK.

W leczeniu SpA stosuje się:

- Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) – podaje się je w celu opanowania objawów zapalenia stawów;
- Leki przeciwbólowe – paracetamol i słabe leki opioidowe (np. tramadol) stosuje się, gdy NLPZ są przeciwwskazane, nieskuteczne lub źle tolerowane.
- Glikokortykosteroidy stosowane tylko miejscowo (wstrzyknięcia do stawów i tkanek okołostawowych objętych procesem zapalnym) oraz w leczeniu zmian ocznych.
- Syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh) – sulfasalazyna i metotreksat nie są skuteczne w postaci osiowej choroby. U chorych z zapaleniem stawów obwodowych można rozważyć zastosowanie sulfasalazyny, jednak należy ją odstawić, jeśli nie uzyska się poprawy w ciągu 4 miesięcy.
- Inhibitory TNF (ang. Tumor Necrosis Factor). Inhibitory TNF są wskazane u chorych z przewlekłym, wybitnie aktywnym procesem zapalnym, utrzymującym się pomimo leczenia konwencjonalnego. Wg ASAS powinny być spełnione następujące kryteria: utrzymująca się  $\geq 4$  tyg. aktywność choroby w ocenie reumatologa, wskaźnik BASDAI  $\geq 4$  (0-10) oraz nieskuteczność wcześniejszego leczenia przynajmniej 2 różnymi NLPZ stosowanymi pojedynczo przez łącznie 4 tyg. w maksymalnych zalecanych lub tolerowanych dawkach, chyba że są przeciwwskazane. W axSpA nie ma uzasadnienia stosowania syntetycznych LMPCh przed rozpoczęciem terapii inhibitorami TNF ani w jej trakcie.

Nie ma bezpośrednich dowodów naukowych wskazujących na różnice w skuteczności różnych inhibitorów TNF, ale jeżeli stwierdza się równoczesne zmiany zapalne w jelitach, należy wziąć je pod uwagę w doborze leku. W razie nieskuteczności jednego inhibitora TNF korzystna może być jego zmiana na inny lek z tej grupy, natomiast nie stosuje się innych leków biologicznych. Efekt leczenia ocenia się najwcześniej po 12 tygodniach.

We wskazaniu nr-axSpA aktualnie nie jest finansowane ze środków publicznych żadne leczenie biologiczne, rejestrację w tym wskazaniu posiadają: certolizumab pegol, adalimumab i etanercept.

Inhibitory TNF-alfa: adalimumab, etanercept i certolizumab pegol są zarejestrowane w leczeniu nr-axSpA, ale refundowane są tylko w innych wskazaniach w ramach odnośnych programów lekowych.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Etanercept (substancja czynna leku Enbrel) kompetycyjnie hamuje łączenie się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobiega w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej. W rezultacie 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.

Wnioskowanym warunkiem objęcia refundacją jest stosowanie leku w ramach programu lekowego „Leczenie etanerceptem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10 M 46)”.

### **Ocena skuteczności i bezpieczeństwa**

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

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

Ocenę kliniczną oparto w zależności od wskazania na następujących dowodach naukowych (randomizowanych badaniach klinicznych, RCT):

- Dougados 2014 – etanerceptu w porównaniu z placebo;
- ABILITY-1 (Sieper 2013, van der Heijde 2014) – adalimumabu w porównaniu z placebo;
- Haibel 2008 – adalimumabu w porównaniu z placebo;
- RAPID-axSpA (Landewe 2014, Osterhaus 2014) – certolizumabu pegol w porównaniu z placebo.

Wnioskowana technologia dotyczy dorosłych pacjentów z ciężką postacią nr-axSpA, z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, w tym zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego i charakterystycznymi zmianami w badaniu rezonansu magnetycznego oraz obecnym antygenem HLA-B27, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na dwa niesteroidowe leki przeciwzapalne. Nie odnaleziono badań uwzględniających wyłącznie chorych spełniających powyższe kryteria, dlatego też analizę przeprowadzono w szerszej populacji obejmującej pacjentów, u których występował co najmniej 1 z wymienionych parametrów.

Badanie RAPID-axSpA dla certolizumabu pegol dotyczy chorych z osiową spondyloartropatią i uwzględnia podział na chorych z ZZSK i nr-axSpA. W publikacji Osterhaus 2014 przedstawiono wyniki bez podziału na certolizumab pegol i placebo, dlatego też analizę przeprowadzono jedynie na podstawie publikacji Landewe 2014.

W przypadku badania ABILITY-1 uwzględniono wyniki z głównej publikacji – Sieper 2013. Pominęto wyniki z publikacji van der Heijde 2014 dotyczące analizy w specyficznych podgrupach chorych bez uwzględnienia podziału na adalimumab i placebo.

Pacjentów nie analizowano pod względem występowania ciężkiej postaci choroby w żadnym z analizowanych badań, a w rekomendacjach nie odnaleziono definicji ciężkiej postaci nr-axSpA. U wszystkich włączonych do analizy pacjentów stwierdzono występowanie aktywnego procesu chorobowego (do kryteriów włączenia do każdego badania zaliczał się wskaźnik BASDAI  $\geq$  4), a chorzy w poszczególnych badaniach odznaczali się niską sprawnością fizyczną (dla każdego badania w populacji wyjściowej odnotowano średni wskaźnik oceny funkcjonowania BASFI  $\geq$  4).

Niewystarczająca odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne była kryterium włączenia we wszystkich analizowanych badaniach, należy pamiętać że zgodnie z ustalonym programem kryterium włączenia do program jest niewystarczająca odpowiedź na co najmniej 2 NLPZ.

W analizowanych badaniach jednym z głównych kryteriów diagnostycznych (choć nie koniecznym) było występowanie zmian zapalnych w obrębie kręgosłupa lub stawów krzyżowo-biodrowych widoczne w badaniu MRI, a chorzy ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego i (lub) zmianami w badaniu rezonansu magnetycznego i (lub) obecnym antygenem HLA-B27 stanowili większość populacji włączonej do każdego z badań.

Czas trwania faz badań prowadzonych metodą ślepej próby wynosił 12 tygodni, za wyjątkiem badania RAPID-axSpA, w którym faza ta trwała 48 tygodni. W badaniu RAPID-axSpA chorzy, którzy nie osiągnęli odpowiedzi wg kryteriów ASAS20 w tygodniach 14 i 16 przeszli w tyg. 16 z grupy placebo do grup leczonych aktywnie (przydział losowy do jednej z dwóch grup). Wyniki z badania RAPID-axSpA dotyczące okresu przed zmianą grup i w związku z tym uwzględnione w ramach analizy obejmują pierwsze 12 tyg. badania.

W badaniu Dougados 2014 po 12 tyg. fazy właściwej chorzy z obu grup mieli możliwość kontynuacji leczenia w zaplanowanej na 92 tygodnie fazie otwartej, podczas której otrzymywali etanercept w dawce 50 mg/tyg. w połączeniu z NLPZ.

Badania przeprowadzono łącznie w grupie 593 chorych z nr axSpA (215 chorych w badaniu dotyczącym ETA vs PLC, 147 chorych w badaniu dotyczącym CZP vs PLC i łącznie 231 chorych w badaniach dotyczących ADA vs PLC).

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniach był odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS. Kryteria odpowiedzi ASAS składają się z poprawy w co najmniej 3 z 4 poniższych domen:

- ogólna ocena zdrowia przez pacjenta (w skali VAS lub NRS) w ciągu ostatniego tygodnia;
- całkowity ból pleców i nocny ból pleców w ciągu ostatniego tygodnia (domena złożona);
- niepełnosprawność funkcjonalna w skali BASFI;
- zapalenie kręgosłupa (średnia z 5. i 6. podpunktu indeksu BASDAI).

Kryteria odpowiedzi ASAS20 obejmują co najmniej 20-procentową poprawę i przynajmniej 10 mm poprawę w skali VAS (w skali od 0 do 100 mm) dla co najmniej 3 z 4 domen oraz nie większe niż 20% i 10 mm w VAS pogorszenie dla czwartej z domen.

Kryteria ASAS40 obejmują co najmniej 40-procentową i przynajmniej 20 mm poprawę w skali VAS dla co najmniej 3 z 4 domen oraz brak pogorszenia w czwartej z nich.

Wszystkie włączone do przeglądu badania były wielośrodkowymi kontrolowanymi badaniami klinicznymi z randomizacją (podtyp IIA) według klasyfikacji doniesień naukowych, typu superiority (względem placebo), o charakterze międzynarodowym (za wyjątkiem badania Haibel 2008, które prowadzone było w Niemczech), przeprowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby z późniejszymi fazami otwartymi. Badania te odznaczały się umiarkowanie-wysoką jakością wyrażoną w skali Jadad (0-5 punktów). Jakość wybranych do przeglądu badań oceniono na 4 punkty (badania: Dougados 2014, ABILITY-1) lub 3 punkty (badania: Haibel 2008 i RAPID-axSpA) ze względu na: brak opisów metod zaślepienia, brak lub niewystarczające opisy metod randomizacji pacjentów do poszczególnych grup w badaniach (Haibel 2008) i brak opisu chorych dla subpopulacji nr-axSpA, którzy przerwali leczenie (RAPID-axSpA).

Etanercept jest istotnie statystycznie skuteczniejszy od placebo, w zakresie następujących punktów końcowych (badanie Dougados 2014, po 12 tygodniach fazy właściwej badania):

- subpopulacje

- odsetek chorych osiągających odpowiedź ASAS40 – w subpopulacji chorych ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (RR=2,64 [95%CI: 1,32; 5,27], p=0,006; RD=0,30 [95%CI: 0,12; 0,48], p=0,001), natomiast w subpopulacji chorych z normalnym stężeniem białka C-reaktywnego nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami; test dla interakcji dwóch grup nie był istotny statystycznie (p=0,240);
- odsetek chorych osiągających odpowiedź ASAS40 – w subpopulacji chorych ze zmianami w badaniu MRI (RR=1,81 [95%CI: 1,06; 3,09], p=0,03; RD=0,15 [95%CI: 0,02; 0,28], p=0,02), natomiast w subpopulacji chorych bez zmian w badaniu MRI wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej; test dla interakcji dwóch grup nie był istotny statystycznie (p=0,562).

- pełna populacja (nr-axSpA)

- odsetek chorych osiągających odpowiedź ASAS40 wg EMA 2005 (pierwszorzędowy punkt końcowy) i wg EMA 2009 (odpowiednio: RR=2,06 [95%CI: 1,23; 3,45], p=0,006; RD=0,17 [95%CI: 0,05; 0,28], p=0,004) oraz RR=2,25 [95%CI: 1,33; 3,81], p=0,003; RD=0,19 [95%CI: 0,07; 0,30], p=0,001);
- odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20 (RR=1,45 [95%CI: 1,06; 1,98], p=0,02; RD=0,16 [95%CI: 0,03; 0,29], p=0,02);
- odsetek chorych z ASDAS ID (RR=2,29 [95%CI: 1,43; 3,68], p=0,0005; RD=0,23 [95%CI: 0,11; 0,34], p=0,0002);
- odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50 (RR=1,84 [95%CI: 1,23; 2,74], p=0,003; RD=0,20 [95%CI: 0,08; 0,32], p=0,002).
- zmniejszenie oceny aktywności choroby w skali ASDAS (zmiana korzystna) (-1,1 pkt. vs -0,5 pkt., p<0,001);
- zmniejszenie wskaźnika oceny funkcjonowania w skali BASFI (zmiana korzystna) (-1,4 pkt. vs -0,8 pkt., p=0,016);
- zmniejszenie stężenia białka C-reaktywnego (hsCRP) we krwi (-3,0 mg/l vs 0,1 mg/l, p=0,004).

Wobec braku badań bezpośrednio porównujących interwencje, dokonano porównania pośredniego przez wspólny komparator (placebo).

Etanercept w porównaniu do certolizumabu pegol wykazuje istotnie statystycznie mniejsze obniżenie (wyniki na korzyść certolizumabu pegol):

- oceny aktywności choroby w skali ASDAS w porównaniu z CZP 200 mg/2 tyg. (MD=0,50 [95% CI: 0,01; 0,99], p<0,05);
- oceny aktywności choroby w skali ASDAS w porównaniu z CZP 400 mg/4 tyg. (MD=0,50 [0,02; 0,98], p<0,05);
- oceny funkcjonowania (sprawności fizycznej) w porównaniu z CZP 200 mg/2 tyg. (MD=1,20 [95% CI: 0,17; 2,23], p<0,05);
- oceny funkcjonowania (sprawności fizycznej) w porównaniu z CZP 400 mg/4 tyg. (MD=1,20 [95% CI: 0,24; 2,16], p<0,05);
- oceny ruchomości kręgosłupa w porównaniu z CZP 200 mg/2 tyg. (MD=0,60 [95% CI: 0,06; 1,14], p<0,05);

- oceny ruchomości kręgosłupa w porównaniu z CZP 400 mg/4 tyg. (MD=0,60 [95% CI: 0,07; 1,13],  $p<0,05$ ).

W zakresie zmiany oceny aktywności choroby w skali BASDAI nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi interwencjami.

W porównaniu etanerceptu z adalimumabem w analizie nie uwzględniono porównania w odniesieniu do ciągłych punktów końcowych ze względu na brak wystarczających danych do przeprowadzenia takiej analizy w badaniach włączonych dla adalimumabu (podano jedynie średnią zmianę dla parametrów ciągłych).

W przypadku częstości odpowiedzi ASAS40, ASAS20, ASDAS ID, BASDAI 50 nie wykazano istotnej statystycznie różnicy zarówno pomiędzy etanerceptem i adalimumabem jak i etanerceptem i certolizumabem pegol.

Porównanie pośrednie pomiędzy poszczególnymi inhibitorami TNF wykazało brak istotnych statystycznie różnic w zakresie:

- częstości odpowiedzi ASAS40 u chorych leczonych etanerceptem i adalimumabem w subpopulacjach pacjentów ze zwiększonym i normalnym stężeniem białka C-reaktywnego;
- częstości odpowiedzi ASAS40 u chorych leczonych etanerceptem i adalimumabem w subpopulacjach pacjentów ze zmianami i bez zmian w wyniku MRI;
- odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40 był zbliżony u chorych leczonych etanerceptem i adalimumabem / certolizumabem pegol;
- odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20 był zbliżony u chorych leczonych etanerceptem i adalimumabem / certolizumabem pegol;
- odsetek chorych z ASDAS ID, tj. nieaktywną postacią choroby, był zbliżony u chorych leczonych etanerceptem i adalimumabem / certolizumabem pegol;
- odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50 był zbliżony u chorych leczonych etanerceptem i adalimumabem / certolizumabem pegol;

W żadnym z analizowanych punktów końcowych (zmienne dyskretne) nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy etanerceptem i adalimumabem / certolizumabem pegol.

#### Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo etanerceptu w porównaniu do placebo po stwierdzeniu niedostatecznej odpowiedzi na niesteroidowe leki przeciwzapalne oceniano w badaniu Dougados 2014. Okres obserwacji w badaniu wynosił 12 tygodni. Odsetek chorych, u których wystąpiły analizowane w badaniu zdarzenia niepożądane był zbliżony w grupie chorych leczonych etanerceptem i placebo.

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku chorych, u których:

- wystąpiły zdarzenia niepożądane;
- wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane;
- wystąpiły zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie badania;
- raportowano zakażenia i ciężkie zakażenia;
- raportowano występowanie pozostałych zdarzeń niepożądanych stopnia 3., takich jak: podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej, podwyższona aktywność aminotransferazy asparaginianowej oraz podwyższony poziom bilirubiny.

Po 24 tygodniach badania uzyskano mniejszy odsetek chorych, u których odnotowano występowanie zdarzeń niepożądanych, w grupie chorych kontynuujących leczenie etanerceptem niż w tygodniu 12. (57% w 12 tyg. i 34% w 24 tyg.). Nie zaobserwowano istotnych zmian w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie badania, zakażeń oraz ciężkich zakażeń oraz pozostałych zdarzeń niepożądanych stopnia 3.

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Enbrel 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 autooprzeciwciał, świąd i gorączka.

### Skuteczność praktyczna

W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono wyników badań odnoszących się do skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**



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

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

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

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

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

*Oszacowany na 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.*

Celem analizy jest weryfikacja opłacalności stosowania etanerceptu w leczeniu dorosłych chorych z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia, w tym zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (CRP) i zmianami w badaniu rezonansu magnetycznego (MRI), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) w porównaniu do leczenia objawowego, adalimumabu i certolizumabu pegol.



Analizę kosztów użyteczności przeprowadzono w populacji szerszej niż wnioskowana, tj. w modelu uwzględniono chorych pochodzących z badania Dougados 2014, w którym uwzględniono pacjentów ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (CRP) i (lub) zmianami w badaniu rezonansu magnetycznego (MRI), podczas gdy zapisy wnioskowanego programu lekowego wymagają występowania obu tych czynników łącznie oraz dodatkowo wymagana jest obecność antygenu HLA B27.

Porównanie ETA vs CZP oraz ETA vs ADA nie obejmowało modelowania efektów zdrowotnych, więc nie definiowano populacji. Przyjęto założenie, że pacjenci przyjmują leki przez pełny okres 1 roku.

W zależności od porównania przyjęto różne techniki analityczne: dla porównania z BSC wykonano analizę kosztów-użyteczności, dla porównania z CZP i z ADA wykonano analizę minimalizacji kosztów. Należy pamiętać, że w analizie klinicznej wykazano różnice na korzyść certolizumabu pegol, w związku z tym wybór techniki analitycznej minimalizacji kosztów nie wydaje się być prawidłowa.

Dawkowanie leków Cimzia (certolizumab pegol) oraz leku Humira (adalimumab) zostało przyjęte zgodnie z ich Charakterystykami Produktu Leczniczego.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent) w różnych horyzontach czasowych zależności od porównania:

- ETA vs BSC w horyzoncie dożywotnim (50 lat),
- ETA vs ADA i ETA vs CZP przyjęto założenie o takiej samej efektywności klinicznej z tego powodu przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów w rocznym horyzoncie czasowym.

W ramach porównania ETA vs BSC (analiza kosztów-użyteczności) koszty oszacowano na podstawie wyników badania ankietowego. Na podstawie wyników ankiety odnośnie zużytych zasobów przypisano koszty jednostkowe i oszacowano koszty z perspektywy NFZ oraz z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent). Ostatecznie uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszty leków, koszty podania, koszty kwalifikacji do leczenia, koszty standardowego monitorowania chorego, koszty leczenia ciężkich zakażeń (w ramach analizy wrażliwości), koszty zużycia zasobów w zależności od wyników BASDAI i BASFI (w ramach analizy wrażliwości).

W analizie założono, że pacjenci będą przyjmowali etanercept [redacted] – roczne koszty podania oszacowano na 1 248 PLN. Analogiczne założenie przyjęto dla wszystkich leków uwzględnionych w analizie minimalizacji kosztów – na tej podstawie uznano koszty podania za koszty nieróżnicujące. Przyjęto założenie, że koszty związane z podaniem leków w ramach BSC są równe 0 PLN.

Na podstawie analizy podstawowej wnioskodawcy wartość współczynnika ICUR z perspektywy płatnika publicznego wynosi 132 786 PLN/QALYG bez RSS i [redacted]. ICUR z perspektywy poszerzonej (NFZ + pacjent) oszacowano na 132 330 PLN/QALYG bez RSS i [redacted]

Porównanie ETA vs ADA oraz ETA vs CZP (analiza minimalizacji kosztów) uwzględniało jedynie koszty leków (założono, że wszystkie leki będą wydawane pacjentowi bezpłatnie), dlatego wyniki z perspektywy płatnika publicznego są tożsame z wynikami z perspektywy poszerzonej. W wyniku analizy minimalizacji kosztów oszacowano, że terapia ETA jest najtańszą terapią. Terapia ETA jest tańsza od terapii ADA o [redacted] w rocznym horyzoncie czasowym. Terapia ETA jest tańsza od terapii CZP w 1-szym roku terapii o [redacted] oraz tańsza od terapii CZP w kolejnych latach terapii [redacted] w rocznym horyzoncie czasowym.

Koszt etanerceptu, przy którym koszt jego stosowania równy jest kosztowi stosowania adalimumabu oszacowano na [redacted] netto za opakowanie zawierające 200 mg etanerceptu oraz [redacted] netto za opakowanie zawierające 100 mg etanerceptu.

Koszt etanerceptu, przy którym koszt jego stosowania równy jest kosztowi stosowania certolizumabu w 1-szym roku terapii oszacowano na [redacted] netto za opakowanie zawierające 200 mg etanerceptu oraz [redacted] netto za opakowanie zawierające 100 mg etanerceptu.

Koszt etanerceptu, przy którym koszt jego stosowania równy jest kosztowi stosowania certolizumabu w kolejnych latach terapii oszacowano na [redacted] netto za opakowanie zawierające 200 mg etanerceptu oraz [redacted] netto za opakowanie zawierające 100 mg etanerceptu.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i prognozy opłacalności wynoszącym 119 577 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Enbrel wynosi:

- w perspektywie płatnika publicznego: 3 321,81 PLN za opakowanie zawierające 200 mg etanerceptu oraz 1 660,91 PLN za opakowanie zawierające 100 mg etanerceptu

- z perspektywy poszerzonej odpowiednio 3 334,88 PLN i 1 667,43 PLN.

W wyniku analizy minimalizacji kosztów przeprowadzonej przez Agencję, uwzględniającej ceny komparatorów na podstawie komunikatu Prezesa NFZ w rocznym horyzoncie czasowym oszacowano, że terapia ETA jest droższa od terapii ADA o [redacted] lecz tańsza z RSS o [redacted]. Terapia ETA jest droższa od terapii CZP w pierwszym roku terapii o [redacted] oraz droższa od terapii CZP w kolejnych latach terapii o [redacted].

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

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13. ust. 3 z powodu braku refundowanego aktywnego komparatora.

W ogólnych wytycznych dla SpA wskazuje się na mnogość możliwych opcji terapeutycznych i uzależnia się leczenie od indywidualnych uwarunkowań pacjenta. Wśród leków możliwych do zastosowania wymieniane są: NLPZ, a jeżeli NLPZ są przeciwwskazane, istnieje możliwość podawania paracetamolu lub opiatów. Wśród leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh) wymienia się sulfasalazynę i metotreksat oraz leflunomid, azatioprynę, cyklofosfamid i sole złota, przy czym zaleca się indywidualne podejście do oceny skuteczności tych terapii. Dopuszcza się także stosowanie iniekcji glikokortykosteroidami (GKS). Terapia biologiczna (inhibitory TNF- $\alpha$ ) zarezerwowana jest dla pacjentów, którzy nie wykazali adekwatnej odpowiedzi na wdrożone wcześniejsze leczenie.

### **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.*

Celem analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych jest oszacowanie przyszłych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leków Enbrel (etanercept) w ramach programu lekowego „Leczenie etanerceptem pacjentów z ciężką, aktywną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10 M 46)”.

Szacowanie wielkości populacji docelowej oparto na założeniu, że liczba pacjentów z nr-axSpA kwalifikujących się do leczenia etanerceptem w ramach wnioskowanego programu lekowego odpowiadać będzie liczbie chorych leczonych aktywnie w ramach programu lekowego B.36 dla ZZSK. Założenie to jest mocno niepewne i wynika z braku wiarygodnych danych epidemiologicznych dla chorych na nr-axSpA. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji oszacowana została na 349 i 780 pacjentów odpowiednio w I i II roku analizy zgodnie z założeniami analizy podstawowej, 330 i 742 pacjentów zgodnie z założeniami scenariusza minimalnego oraz 368 i 818 pacjentów zgodnie z założeniami scenariusza maksymalnego.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej NFZ i pacjenta w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Dodatkowe obciążenia budżetowe związane z wprowadzeniem finansowania etanerceptu w leczeniu nr axSpA w ramach dedykowanego programu lekowego wyniosą 19,7 mln PLN [redacted] i 44,1 mln PLN [redacted] z perspektywy NFZ oraz 19,6 mln PLN [redacted] i 43,9 mln PLN [redacted] z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta odpowiednio w I i II roku analizy.

Mając na uwadze doświadczenie rynkowe wnioskodawcy i oczekiwania pacjentów z nr-axSpA założono [redacted] wysycenie rynku ETA w I roku i [redacted] wysycenie rynku ETA w II roku analizy.

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

Brak uwag.

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

### **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.

Wnioskodawca w ramach analizy racjonalizacyjnej zaproponował rozwiązanie polegające na wprowadzenia odpowiedników dla trastuzumabu (Herceptin, grupa limitowa 1082.0).

Zgodnie z zapisami ustawy o refundacji założono, że nowy odpowiednik będzie miał cenę o 25% niższą od obecnego preparatu. W rocznym horyzoncie analizy spowoduje to uwolnienie środków finansowych na poziomie 57 357 134 PLN, co pozwoli na pokrycie szacowanego wzrostu wydatków na refundację z tytułu objęcia refundacją etanerceptu w ocenianym wskazaniu.

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

Odnaleziono 3 dokumenty wyznaczających aktualne standardy postępowania w leczeniu axSpA.

Rekomendacja Assessments in Ankylosing Spondylitis International Society i European League Against Rheumatism 2010 zaleca stosowanie inhibitorów TNF-alfa we wczesnych stadiach choroby (stwierdzenie sacroiliitis w obrazie rezonansu magnetycznego, ale nie na RTG). Oceniono, iż skuteczność we wczesnym stadium może być nawet wyższa niż w późnym stadium choroby (w wytycznych definiowane jako zmiany widoczne na RTG).

Rekomendacja Canadian Rheumatology Association i Spondyloarthritis Research Consortium of Canada 2014 uznaje inhibitory TNF-alfa za skuteczne w leczeniu osiowej spondyloartropatii.

Na spotkaniu Spondyloarthritis Research and Treatment Network / Assessment in SpondyloArthritis international Society w styczniu 2014 r. ekspertom ze Stanów Zjednoczonych i Europy nie udało się dojść do konsensusu w związku z rozbieżnościami pomiędzy brakiem zatwierdzenia inhibitorów TNF-alfa w leczeniu nr-axSpA w USA, które są dopuszczone przez EMA (etanercept, adalimumab i certolizumab pegol).

Aktualnie trwają prace nad rekomendacjami klinicznymi National Institute for Health and Care Excellence, American College of Rheumatology dla dotyczącymi leczenia spondyloartropatii osiowych.

Odnaleziono 2 rekomendacje dotyczące stosowania etanerceptu w leczeniu nr-axSpA. Dokument National Institute for Health Research - Horizon Scanning Centre z 2013 roku jest rekomendacją pozytywną. Rekomendacja Pan Mersey NHS 2014 nie rekomenduje finansowania etanerceptu w rozpatrywanym wskazaniu. Należy mieć na uwadze, że w związku z trwającymi pracami National Institute for Health and Care Excellence nad rekomendacją dotyczącą spondyloartropatii osiowych wstrzymano prace w All Wales Medicines Strategy Group w 2014 nad własnym dokumentem oraz negatywna rekomendacja Pan Mersey NHS 2014 ma być poddana rewizji po upublicznieniu dokumentu NICE.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 25.03.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.88.2015.RS.4, odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Enbrel (etanercept):proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 25 mg, EAN: 5909990777938, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg, EAN: 5909990618255, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg, EAN: 5909990712755 w ramach programu lekowego: „Leczenie etanerceptem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10 M 46)”, 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 73/2015 z dnia 25 maja 2015 roku w sprawie oceny leku Enbrel (etanercept), EAN 5909990777938, w ramach programu lekowego „Leczenie etanerceptem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami

przedmiotowymi zapalenia (ICD-10 M46)”; stanowiska Rady Przejrzystości nr 74/2015 z dnia 25 maja 2015 roku w sprawie oceny leku Enbrel (etanercept), EAN 5909990618255, w ramach programu lekowego „Leczenie etanerceptem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10 M46)” oraz stanowiska Rady Przejrzystości nr 75/2015 z dnia 25 maja 2015 roku w sprawie oceny leku Enbrel (etanercept), EAN 5909990712755, w ramach programu lekowego „Leczenie etanerceptem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10 M46)”.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 73/2015 z dnia 25 maja 2015 roku w sprawie oceny leku Enbrel (etanercept), EAN 5909990777938, w ramach programu lekowego „Leczenie etanerceptem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10 M46)”
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 74/2015 z dnia 25 maja 2015 roku w sprawie oceny leku Enbrel (etanercept), EAN 5909990618255, w ramach programu lekowego „Leczenie etanerceptem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10 M46)”
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 75/2015 z dnia 25 maja 2015 roku w sprawie oceny leku Enbrel (etanercept), EAN 5909990712755, w ramach programu lekowego „Leczenie etanerceptem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10 M46)”
4. Raport nr AOTMiT-OT-4351-13/2015. Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków Enbrel (etanercept) w ramach programu lekowego: „Leczenie etanerceptem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10 M 46)” Analiza weryfikacyjna.