



Rekomendacja nr 61/2012

z dnia 10 września 2012 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Cimzia
(certolizumab pegol) 200mg/ml, 2 ampułkostrzykawki,
EAN 5909990734894, w ramach programu lekowego
„Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu
agresywnym (ICD10 M05, M06) certolizumabem pegol”**

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹ **uznaje za zasadne** objęcie refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) 200mg/ml, 2 ampułkostrzykawki, EAN 5909990734894, w ramach istniejącego programu wielolekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”.

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) 200mg/ml, 2 ampułkostrzykawki, EAN 5909990734894, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) certolizumabem pegol”.

Uzasadnienie

W ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości¹ Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) w leczeniu agresywnego, reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) u dorosłych, u których mimo leczenia po 6 miesiącach pełnymi dawkami dwu syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby, nie uzyskano remisji (w tym metotreksatem). Leczenie należy przerwać, jeśli po 3 miesiącach nie ma wstępnej poprawy (zmniejszenie DAS28 o 1,2) lub jeśli po 6 miesiącach nie uzyskano niskiej aktywności/remisji choroby o kolejne 1,2. U pacjentów odpowiadających wyraźnie na leczenie terapia powinna być kontynuowana i monitorowana zgodnie z zapisami programu lekowego. Sugerowany poziom odpłatności dla pacjentów: bezpłatnie. Lek powinien być ujęty w ramach odrębnej grupy limitowej.

Koszt terapii ocenianą technologią nie powinien być wyższy od kosztu terapii aktualnie finansowanych leków: adalimumabu, etanerceptu i infliksimabu.

Przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹, Prezes uważa, że lek powinien być wprowadzony do refundacji na okres 2 lat i po tym okresie powinno się przeanalizować jego skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo przy długotrwałym podawaniu.

Odnalezione dowody naukowe i opinie ekspertów wskazują iż produkt leczniczy Cimzia (certolizumab pegol) posiada udowodnioną skuteczność w porównaniu do placebo oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa w agresywnym RZS, poprawia jakość życia chorych oraz



posiada wygodny sposób podania (wstrzyknięcie podskórne 2 razy w miesiącu). Skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii jest porównywalne do aktualnie finansowanych inhibitorów TNF-alfa, stanowi opcję terapeutyczną dla chorych opornych na dotychczasowe leczenie, w tym biologiczne.

Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady¹,

Prezes proponuje obniżenie kosztu terapii do poziomu kosztu terapii obecnie stosowanych leków anti-TNF.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) 200mg/ml, 2 ampułkostrzykawkki, kod EAN 5909990734894. Zgodnie z wnioskowaną kategorią dostępności refundacyjnej, lek ma być stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) certolizumabem pegol” (projekt programu uzgodniony z Wnioskodawcą). Deklarowany poziom odpłatności - lek wydawany bezpłatnie w szpitalu. Wnioskodawca zaproponował cenę zbytu netto w kwocie Do wniosku dołączono propozycje instrumentów dzielenia ryzyka opisane poniżej.

Problem zdrowotny

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS, gościec, ICD-10: M 05 serododatnie reumatoidalne zapalenie stawów, M 06 seroujemne reumatoidalne zapalenie stawów), to przewlekła choroba tkanki łącznej o podłożu autoimmunologicznym, która cechuje się nieswoistym zapaleniem symetrycznym stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych, prowadzi do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci. Częstość występowania choroby szacowana jest na 0,3-2,0%, najczęściej przyjmuje się chorobowość na poziomie 1,0%. Szczyt zachorowalności przypada na 4. i 5. dekadę życia; 3 krotnie częściej chorują kobiety. W 55-65% przypadków reumatoidalne zapalenie stawów rozwija się w ciągu kilku tygodniu, bez istotniejszych objawów. RZS jest chorobą nieuleczalną, postępującą, w leczeniu której celem jest uzyskanie i utrzymanie jak najdłuższej remisji, a co z tym związane poprawy jakości życia. Szacunkowo ok. 50% chorych po 5 latach traci zdolność do pracy, po 10 latach liczba ta wzrasta do 100%. Przyczyny choroby nie są znane. Najprawdopodobniej do najistotniejszych należą czynniki infekcyjne, genetyczne oraz immunologiczne.

Najczęściej do pierwszych charakterystycznych objawów choroby należą ból i obrzęk symetrycznych małych stawów, w późniejszym czasie proces chorobowy dużych stawów, np. kolanowych i barkowych. Obserwuje się także sztywność poranną, co spowodowane jest gromadzeniem się płynu w tkankach w czasie snu. Stawy są bolesne podczas ucisku, obrzęknięte i nieznacznie ocieplone bez zaczerwienienia. Objawom powyższym towarzyszą zmęczenie, ból mięśni, sztywność stawów i ograniczoność ich ruchów, stan podgorączkowy, brak łaknienia, chudnięcie. W późnym okresie widoczne są deformacje stawów prowadzące z czasem do niepełnosprawności ruchowej o różnym nasileniu w zależności od przebiegu choroby.

Opis wnioskowanego świadczenia

Certolizumab pegol to rekombinowany, humanizowany fragment Fab przeciwciała przeciwko TNF alfa sprzężonym z PEGiem (glikolem polietylenowym). Cimzia nie zawiera fragmentu krystalizującego Fc, który normalnie występuje w kompletnych przeciwciałach, dlatego też *in vitro* nie wiąże dopełniacza, ani nie powoduje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał. Lek nie indukuje apoptozy *in vitro* w ludzkich monocytach lub limfocytach pochodzących z krwi obwodowej, ani nie powoduje degranulacji neutrofilii. Certolizumab pegol ma duże powinowactwo do ludzkiego TNF alfa, wybiórczo neutralizuje jego działanie, nie neutralizując limfotoksyny alfa (TNF beta). Lek został zarejestrowany w Europie w procedurze centralnej w 2009 roku.

Przedmiotem wniosku jest objęcie leku refundacją w ramach uzgodnionego z Ministrem Zdrowia programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) certolizumabem pegol”.

Program skierowany jest do dorosłych pacjentów z agresywnym RZS po niepowodzeniu leczenia przez okres 6 miesięcy co najmniej dwoma tradycyjnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD), w tym metotreksatem. Szczegółowe kryteria włączenia i wyłączenia z terapii opisane zostały we wnioskowanym programie lekowym.

Certolizumab pegol stosowany w ramach proponowanego programu lekowego, z założenia będzie podawany zamiennie z innymi inhibitorami TNFalfa: adalimumabem, infliksimabem i etanerceptem, stosowanymi w ramach aktualnie finansowanego programu „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym”.

Alternatywna technologia medyczna

Leczenie chorych z RZS obejmuje: farmakoterapię, rehabilitację ruchową oraz interwencję chirurgiczną (w wybranych przypadkach).

Podstawowymi lekami są leki modyfikujące przebieg choroby (DMARD), wśród których wyróżnia się: klasyczne leki modyfikujące (metotreksat, leflunomid, sulfasalazynę, leki przeciwmalaryczne i sole złota) oraz biologiczne leki modyfikujące (bDMARD) wytwarzane w drodze inżynierii genetycznej, leczenie którymi powinno być inicjowane po niepowodzeniu i/lub nietolerancji terapii klasycznymi DMARD.

Pomocniczo stosuje się leki przeciwzapalne z grupy NLPZ oraz w najmniejszych skutecznych dawkach i w połączeniu z DMARD – glikokortykosteroidy.

Aktualnie w Polsce, w zakresie leczenia pacjentów chorych na agresywną postać RZS, obowiązują zapisy Programu Lekowego „Leczenie Reumatoidalnego Zapalenia Stawów (Rzs) i Młodzieńczego Idiopatycznego Zapalenia Stawów (Mizs) o Przebiegu Agresywnym”, w ramach którego w leczeniu agresywnej postaci RZS refundowane są następujące substancje lecznicze o charakterze biologicznym: inhibitory TNF-alfa: adalimumab, etanercept, infliksimab; przeciwciało monoklonalne anty CD20 – rytuksymab; metotreksat podskórny.

Dokonany i przedstawiony w analizie Wnioskodawcy wybór komparatorów dla certolizumabu pegol odnośnie populacji chorych na agresywną postać RZS (inne leki z grupy I TNFalfa: adalimumab, etanercept oraz infliksymab) uznano za zasadny w świetle wytycznych praktyki klinicznej i stanowisk ekspertów klinicznych. Wszystkie są obecnie stosowane i finansowane ze środków publicznych w I i II linii leczenia biologicznego RZS o agresywnym przebiegu.

Adalimumab, etanercept i infliksymab są obecnie refundowane w ramach odrębnych grup limitowych, odpowiednio: 1050.1, blokery TNF – adalimumab; 1050.2, blokery TNF – etanercept oraz 1050.3, blokery TNF – infliksimab.

Skuteczność kliniczna

Przedstawiona przez Wnioskodawcę analiza kliniczna oparta jest przeglądzie systematycznym opracowań wtórnych i badań pierwotnych. Jako komparatory dla certolizumabu pegol (CZP) wskazano 3 inne leki z grupy Inhibitorów TNFalfa: adalimumab, infliksimab i etanercept.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania wnioskodawca nie odnalazł badań klinicznych bezpośrednio porównujących CZP z adalimumabem (ADA), infliksimabem (INF) i etanerceptem (ETN), a jedynie z placebo (PLC). Wnioskodawca przeprowadził ocenę wszystkich ww. substancji na podstawie dostępnych badań (w porównaniu do placebo), a następnie dokonał porównania pośredniego między CZP a poszczególnymi interwencjami poprzez wspólny komparator jakim jest placebo.

Do analizy klinicznej wnioskodawca włączył badania, które uwzględniały dorosłych pacjentów z RZS po niepowodzeniu terapii co najmniej jednym cDMARD, bez względu na rodzaj otrzymywanego wcześniej preparatu. Nie odnaleziono dowodów naukowych pozwalających na przeprowadzenie wnioskowania o efektywności klinicznej CZP i pozostałych bDMARD w populacji docelowej zgodnej z zapisem Programów Lekowych – niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi DMARD, w tym metotreksatem). Nie odnaleziono badań oceniających zastosowanie CZP, ADA, INF i ETN w terapii II linii agresywnego RZS, które to zastosowanie przewidziane jest zapisami proponowanego Programu Lekowego dla CZP oraz programu aktualnie funkcjonującego.

Do analizy klinicznej włączono dwa duże randomizowane, podwójnie zaślepienie badania kliniczne III fazy RAPID1 i RAPID2 (badania rejestracyjne), porównujące bezpośrednio CZP z placebo (oba w skojarzeniu z metotreksatem) w leczeniu aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów, po niepowodzeniu terapii tradycyjnymi DMARD. W badaniu RAPID1 2008 analizowano wyniki dla 12, 24 i 52 tygodnia obserwacji, w badaniu RAPID2 2009 - dla 12 i 24 tygodnia obserwacji. Kumulację ilościową wyników przeprowadzono dla najdłuższego okresu obserwacji, natomiast w przypadku, gdy dostępne były dane dla różnych okresów obserwacji, wykonano analizy w warstwach.

W obu badaniach pierwszorzędowym punktem końcowym był wskaźnik ACR20 w 24 tygodniu leczenia. ACR oznacza kryteria poprawy klinicznej i remisji choroby wprowadzone przez American College of Rheumatology. ACR20, ACR50 i ACR70 - oznaczają zmniejszenie o odpowiednio 20, 50 i 70% liczby bolesnych i obrzękniętych stawów oraz zmniejszenie 3 spośród 5 szczegółowo opisanych parametrów.

Badanie RAPID1 oceniało także dodatkowy pierwszorzędowy punkt końcowy – zmianę względem pomiaru wejściowego dla mTSS (ocena zaawansowania RZS pod względem zmian radiologicznych w zmodyfikowanej skali Sharma) w 52 tyg. w celu określenia stopnia destrukcji stawów.

W obu badaniach pacjenci poddawani byli ewaluacji odpowiedzi na leczenie mierzonej jako wynik ACR20 w 12 oraz 14 tyg. Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie, byli wykluczani z badania w 16 tyg. (możliwość kontynuacji terapii w ramach badania otwartego, gdzie podawano im większą dawkę podtrzymującą CZP).

Wyniki skuteczności CZP vs PLC

Dla poszczególnych parametrów skuteczności wnioskodawca przedstawił wyniki w rozbiciu na 12, 24 i 52 tydzień obserwacji:

ACR20 – w badaniu RAPID1 w poszczególnych okresach obserwacji liczba pacjentów z ACR20 była istotnie statystycznie większa w grupie CZP niż w grupie PLC ($p < 0,001$ w każdym przypadku). Ostatecznie w 52 tyg. w grupie CZP stwierdzono 53% pacjentów z ACR20 vs 13% w grupie PLC [RB=4,07; NNT=2,49]. W badaniu RAPID2 w poszczególnych okresach obserwacji liczba pacjentów z ACR20 była również istotnie statystycznie większa w grupie CZP niż w grupie PLC ($p < 0,001$ w każdym przypadku). Ostatecznie w 24 tyg. w grupie CZP stwierdzono 57% pacjentów z ACR20 vs 9% w grupie PLC [RB=6,62; NNT=2,06].

ACR50 – w badaniu RAPID1 w poszczególnych okresach obserwacji liczba pacjentów z ACR50 była istotnie statystycznie większa w grupie CZP niż w grupie PLC ($p < 0,001$ w każdym przypadku). Ostatecznie w 52 tyg. w grupie CZP stwierdzono 38% pacjentów z ACR50 vs 8% w grupie PLC [RB=5,10; NNT=3,24]. W badaniu RAPID2 w poszczególnych okresach obserwacji liczba pacjentów z ACR50 była również istotnie statystycznie większa w grupie CZP niż w grupie PLC ($p < 0,001$ w każdym przypadku). Ostatecznie w 24 tyg. w grupie CZP stwierdzono 33% pacjentów z ACR50 vs 3% w grupie PLC [RB=10,33; NNT=3,40].

ACR70 – w badaniu RAPID1 w poszczególnych okresach obserwacji liczba pacjentów z ACR70 była istotnie statystycznie większa w grupie CZP niż w grupie PLC ($p < 0,001$ w każdym przypadku). Ostatecznie w 52 tyg. w grupie CZP stwierdzono 22% pacjentów z ACR70 vs 4% w grupie PLC

[RB=6,22; NNT=5,45]. W badaniu RAPID2 nie podano informacji na temat istotności statystycznej różnicy liczb pacjentów z ACR70 po 12 tygodniach obserwacji (jakkolwiek z zakresu przedziału ufności dla RB i RD wynika, że wynik był istotny statystycznie na korzyść CZP), natomiast po 24 tygodniach odsetek pacjentów z ACR70 był istotnie statystycznie większy w grupie CZP niż w grupie PLC (16% vs 1%, $p \leq 0,01$) [RB=20,13; NNT=6,64].

Komponenty ACR – w obu badaniach wszystkie analizowane komponenty ACR uległy istotnej poprawie w grupie CZP vs PLC, szczególnie liczba tkliwych stawów i liczba obrzękniętych stawów (drugorzędowe punkty końcowe w obu badaniach) była istotnie statystycznie mniejsza w grupie CZP niż w grupie PLC (zmiana względem pomiaru wejściowego).

mTTS – zmiany radiologiczne w obrazie stawów rąk i stóp (pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu RAPID1 w 52 tyg.) – w badaniu RAPID1 zarówno po 24, jak i po 52 tygodniach raportowano mniejszą średnią zmianę mTSS względem wartości wejściowej w grupie CZP w porównaniu do PLC i wynik był w obu przypadkach istotny statystycznie. Zatem CZP istotnie statystycznie bardziej hamował progresję choroby w obszarze stawów rąk i stóp w porównaniu do PLC i w 52 tygodniu badania średnia zmiana w mTSS u pacjentów z grupy CZP wynosiła 0,4, a u pacjentów z grupy PLC 2,80, MD=-2,40, $p < 0,001$. W badaniu RAPID2 uzyskano również wynik istotny statystycznie na korzyść CZP – w 24 tygodniu badania w grupie CZP zmiana mTSS wynosiła 0,20, a w grupie PLC 1,20, MD=-1,00, $p \leq 0,01$.

Remisja choroby zgodnie z DAS28^a – uzyskanie remisji choroby wg DAS28, definiowanej jako wynik DAS28 < 2,6, oceniano tylko w badaniu RAPID2. Po 24 tygodniach obserwacji wartość DAS28 < 2,6 w grupie CZP uzyskało więcej pacjentów niż w grupie PLC i wynik był na granicy istotności statystycznej (9% vs < 1%, RB=11,87, NNT=11,68, $p \leq 0,05$).

Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności – w badaniu RAPID1 po 16 tygodniach z grupy PLC wycofano istotnie statystycznie więcej pacjentów niż z grupy CZP [63% vs 21%; RR=0,34; NNH=2,40; $p < 0,05$]. Po 52 tygodniach wynik nadal był istotny statystycznie na niekorzyść PLC względem CZP [71% vs 25%; RR=0,35; NNH=2,18; $p < 0,05$]. W badaniu RAPID2 po 16 tygodniach z grupy PLC wycofano również istotnie statystycznie więcej pacjentów niż z grupy CZP [80% vs 20%; RR=0,25; NNH=1,68; $p < 0,05$]. Po 24 tygodniach wynik nadal był istotny statystycznie na niekorzyść PLC względem CZP [84% vs 22%; RR=0,26; NNH=1,61; $p < 0,05$].

Wyniki skuteczności klinicznej raportowane przez pacjenta – w obu badaniach liczne parametry dotyczące oceny stanu zdrowia w czasie stosowania obu porównywanych interwencji oceniane były przez pacjentów z zastosowaniem odpowiednich kwestionariuszy lub skal. Wszystkie stanowiły drugorzędowe punkty końcowe. Wykazano istotną statystycznie przewagę CZP nad PLC dla takich parametrów, jak ocena funkcjonalności fizycznej w skali HAQ-DI^b, jakość życia zależna od zdrowia mierzona w skali SF-36^c, ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta (PtGA), zmęczenie w skali FAS (Fatigue Assessment Scale) i ból reumatyczny w skali VAS (Ang. *Visual Analogue Scale*), m.in. w minimalnej istotnej klinicznie różnicy (MCID) między pomiarem wejściowym a wyjściowym.

Ponadto stosowanie CZP zamiast placebo w leczeniu RZS istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania istotnej klinicznie poprawy wg HAQ-DI oraz PGA. Wykazano również

^a Ang. *Disease Activity Score* – ocena aktywności choroby i odpowiedzi na leczenie biorąca pod uwagę liczbę obrzękniętych stawów, liczbę bolesnych stawów, ocenę stanu ogólnego (VAS). Na podstawie uzyskanej punktacji, aktualną aktywność choroby interpretuje się następująco: remisja choroby (< 2,6), mała aktywność choroby (2,6 – 3,2), średnia aktywność choroby (3,2 – 5,1), wysoka aktywność choroby (> 5,1).

^b Ang. *Health Assessment Questionnaire – Disability Index* - kwestionariusz wykorzystujący 4 stopniową skalę (0-3) do oceny wydolności fizycznej uwzględniający problemy związane z wykonywaniem podstawowych czynności życia codziennego.

^c Ang. *Medical Outcome Study Short Form 36* – kwestionariusz oceniający ogólny stan zdrowia w 8 obszarach, które łącznie składają się na jakość życia.

istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść CZP odnośnie zmniejszenia aktywności choroby wg DAS28, zmniejszenia stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI, redukcji liczby tkliwych stawów oraz liczby obrzękniętych stawów, a także poprawy ogólnej oceny stanu zdrowia przez pacjenta i poprawy jakości życia. CZP zwiększa natomiast ryzyko wycofania z badania z powodu zdarzeń niepożądanych oraz ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem. Również ciężkie działania niepożądane oraz infekcje, w tym również ciężkie, raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie pacjentów leczonych CZP niż w grupie placebo. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy CZP a placebo odnośnie ryzyka zgonu i ryzyka nowotworów złośliwych.

Wyniki porównań pośrednich CZP vs ADA, CZP vs ETN, CZP vs INF

Wnioskodawca przeprowadził porównania pośrednie badań nad CZP poprzez wspólny komparator – PLC – z badaniami nad ADA, ETN oraz INF. Wyniki tych badań obarczone są dużą niepewnością oszacowań - pacjenci podlegają ocenie wg różnych zasad, do poszczególnych badań włączani byli pacjenci z dłuższą średnią lub medianą trwania RZS, w porównaniu do badań nad CZP

Wyniki porównań pośrednich wykonanych przez wnioskodawcę są następujące:

CZP vs ADA: spośród wszystkich analizowanych punktów końcowych stwierdzono jedynie, że szansa uzyskania odpowiedzi ACR20 w grupie CZP była istotnie statystycznie wyższa niż w grupie ADA po 3 miesiącach obserwacji (OR = 2,05 [1,28; 3,28]).

CZP vs ETN: spośród wszystkich analizowanych punktów końcowych stwierdzono na korzyść CZP vs ETN znamiennie statystycznie wyższą szansę uzyskania odpowiedzi po 12 miesiącach obserwacji dla: ACR20 (OR = 4,04 [2,10; 7,78]) i ACR50 (OR = 2,61 [1,32; 5,16]) oraz po 6 miesiącach obserwacji dla ACR70 (OR = 3,63 [1,50; 8,80]). Wykazano również znamienne statystycznie różnicę na korzyść CZP dla 12 miesięcy obserwacji (OR = 4,29 [1,20; 7,38]) w klinicznie istotnej odpowiedzi wg HAQ-DI. Ponadto, dla 12 miesięcy obserwacji wykazano, że CZP istotnie statystycznie zwiększa szansę: wycofania z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (OR = 4,15 [1,06; 16,21]); wystąpienia zdarzeń niepożądanych (OR = 2,18 [1,21; 3,94]) i ciężkich zdarzeń nieporządných (OR = 3,31 [1,32; 8,33]); wystąpienia infekcji (OR = 1,99 [1,16; 3,41]).

CZP vs INF: po 6 miesiącach obserwacji, spośród wszystkich analizowanych punktów końcowych stwierdzono na korzyść CZP vs INF znamienne statystycznie wyższą szansę uzyskania odpowiedzi: ACR20 (OR = 2,70 [1,65; 4,41]); ACR50 (OR = 2,03 [1,06; 3,89]); ACR70 (OR = 3,29 [1,24; 8,71]). Stwierdzono również istotną statystycznie różnicę pomiędzy ocenianymi interwencjami w bezwzględnej zmianie wskaźnika DAS28 na korzyść CZP (WMD = -1,00 [-1,52; -0,48]) dla okresu obserwacji wynoszącego 6 miesięcy. Po 12 miesiącach obserwacji różnica pomiędzy ocenianymi interwencjami osiągnęła poziom istotności statystycznej na korzyść INF w ilości ciężkich zdarzeń niepożądanych (OR = 4,63 [1,57; 13,62]) oraz liczbie ciężkich infekcji (OR = 16,12 [1,78; 145,79]).

Mając na uwadze powyższe, wykazano, że w terapii RZS u dorosłych pacjentów po niepowodzeniu tradycyjnych DMARD, CZP wydaje się być istotnie statystycznie skuteczniejszy niż pozostałe oceniane inhibitory TNF α w zakresie odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź ACR20. Wykazano przewagę CZP nad INF i ETN w odniesieniu do odpowiedzi ACR50 i ACR70, a także nad ETN w zakresie klinicznie istotnej poprawy w HAQ-DI i nad INF w zakresie remisji choroby wg DAS28.

W porównaniu pośrednim stwierdzono, że ryzyko wycofania z badania z powodu działań niepożądanych było wyższe u chorych leczonych CZP u pacjentów stosujących ETN. Wykazano również, że w porównaniu z INF i ETN, CZP zwiększa ryzyko ciężkich działań niepożądanych. Dodatkowo przy porównaniu CZP z ETN wykazano znamienne statystycznie wzrost ryzyka działań niepożądanych ogółem, jak również ciężkich infekcji.

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca nie przedstawił badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

Badanie RAPID1, w odniesieniu do pewnych wyników bezpieczeństwa wykazywało istotność statystyczną na niekorzyść CZP w porównaniu do PLC. W badaniu RAPID2 wyniki były niepewne lub wykazywano brak istotności statystycznej.

W badaniu RAPID1 w grupie CZP obserwowano istotnie statystycznie częściej niż w grupie PLC: zdarzenia niepożądane ogółem [75% vs 58%; RR=1,29; NNH=5,90], ciężkie zdarzenia niepożądane [11% vs 6%; RR=2,08; NNH=16,80] oraz infekcje [44% vs 26%; RR=1,67; NNH=5,72]. W odniesieniu do występowania nowotworów złośliwych, w badaniu tym nie stwierdzono pomiędzy badanymi grupami różnic istotnych statystycznie (w ujęciu procentowym: 2% w grupie CZP vs 1% w grupie PLC). Dla takich pomiarów, jak wycofanie z badania z powodu zdarzenia niepożądanego i ciężkich infekcji nie ma pewności co do poziomu istotności statystycznej, jakkolwiek w grupie CZP w ujęciu procentowym więcej pacjentów doświadczało tych efektów niż w grupie PLC (odpowiednio 4% vs 2% i 4% vs 1%).

Badanie RAPID2 nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami lub nie było pewności co do poziomu istotności. Jednakże w grupie CZP w ujęciu procentowym stwierdzano poszczególne efekty uboczne częściej niż w grupie PLC i tak w odniesieniu do: wycofania z badania ogółem (5% v 2% pacjentów), zdarzenia niepożądane ogółem (56% v 53% pacjentów), ciężkie zdarzenia niepożądane (7% v 3% pacjentów), infekcje (28% v 21% pacjentów). Nowotwory złośliwe w grupie CZP wystąpiły u <1% pacjentów, w grupie PLC – u 1%.

W odniesieniu do ciężkich infekcji, nie było pewności co do poziomu istotności w różnicach między ocenianymi grupami, jakkolwiek w grupie CZP w ujęciu procentowym stwierdzano takie zdarzenia częściej niż w grupie PLC (3% vs 0%). W przeprowadzonej w ramach analizy skuteczności ocenie śmiertelności pacjentów w obu badaniach nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą CZP a PLC w żadnym z badań.

W porównaniach pośrednich wykonanych przez wnioskodawcę uzyskano wyniki na niekorzyść CZP w porównaniu z komparatorami w zakresie: wycofania z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (vs ETN, 12 mies. obserwacji), wystąpienia zdarzenia niepożądanego (vs ETN 12 mies. obserwacji), wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego (vs ETN i INF, 12 mies. obserwacji), infekcji (vs ETN, 12 mies. obserwacji) i ciężkiej infekcji (vs INF, po 12 mies.). Należy jednak mieć na uwadze opisane uprzednio poważne ograniczenia wiarygodności wyników przeprowadzonych porównań pośrednich.

European Public Assessment Report (EPAR) Cimzia; wskazuje, iż profil bezpieczeństwa CZP jest zbliżony do tego dla innych Inhibitorów TNFalfa.

Przeszukanie stron agencji monitorujących profil bezpieczeństwa leków dopuszczonych do obrotu nie ujawniło dodatkowych danych na temat bezpieczeństwa certolizumabu pegol. Zidentyfikowano natomiast zbiorcze raporty dotyczące bezpieczeństwa wszystkich inhibitorów TNF- α , a także dane dla poszczególnych przedstawicieli tej grupy: adalimumabu, etanerceptu oraz infliksimabu. Odnalezione dokumenty wskazują, że terapii lekom z grupy inhibitorów TNF- α mogą towarzyszyć: poważne infekcje, zwiększone ryzyko nowotworów złośliwych, zaburzenia czynności i niewydolności wątroby, ryzyko wystąpienia indukowanego lekiem tocznia rumieniowego. Raportowano również występowanie skazy krwotocznej w trakcie terapii adalimumabem lub etanerceptem, a także nadwrażliwości na lek związanej z podawaniem adalimumabu lub infliksimabu. Ponadto odnotowano zwiększone ryzyko pogorszenia stanu pacjenta z zastoinową niewydolnością serca w czasie leczenia infliksimabem oraz przypadki zaburzeń demielinizacyjnych podczas terapii etanerceptem. Zaleca się monitorowanie leczonych nimi pacjentów pod kątem potencjalnego ryzyka wystąpienia opisanych powyżej zdarzeń niepożądanych, ze szczególnym uwzględnieniem infekcji.

[Redacted]

[REDACTED]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Prezes Agencji proponuje włączenia ocenianej technologii do obecnie funkcjonującego wielolekowego programu „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem przedstawionej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych CZP w porównaniu z ADA, ETN i INF w leczeniu dorosłych chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o przebiegu agresywnym, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD), w tym terapii metotreksatem, zgodnie z zapisami projektu programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M 05, M 06) certolizumabem pegol”.

Przeprowadzona została analiza kosztów-użyteczności w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

[REDACTED]

W analizie uwzględnione zostały bezpośrednie koszty medyczne: koszty farmakoterapii lekami biologicznymi (koszty leków anti-TNF α oraz koszty rytuksymabu stosowanego w przypadku niepowodzenia leczenia lekami anti-TNF α), koszty metotreksatu, koszty podania leków, koszty monitorowania terapii i kwalifikacji do leczenia, oraz nieujęte w kosztach farmakoterapii koszty hospitalizacji, koszty wizyt ambulatoryjnych, zabiegów specjalistycznych, rehabilitacji itp., jako świadczenia finansowane przez NFZ. W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych (powołując się na wyniki analizy klinicznej gdzie nie wykazano istotnych statystycznie różnic w bezpieczeństwie porównywanych technologii w ciągu pierwszych 6 miesięcy ich stosowania). Modelowanie (przy wykorzystaniu modelu Markowa) przeprowadzono dla oceny zasadności stosowania CZP w miejsce ADA, ETN lub INF u osób z agresywnym RZS, symulując konsekwencje kliniczne i kosztowe porównywanych interwencji.

Koszt jednostkowy CZP został wyznaczony w oparciu o cenę zbytu netto zaproponowaną przez Wnioskodawcę. Koszty innych leków biologicznych aktualnie finansowanych ze środków publicznych uzyskano z katalogu substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych stanowiącego załącznik do zarządzenia Prezesa NFZ nr 10/2012/DGL z dnia 15 lutego 2012 r.

Zestawienie kosztów dla porównania CZP z ADA, ETN lub INF w dożywotnim horyzoncie czasowym

[REDACTED]

Wyniki	analizy	ekonomicznej	Wnioskodawcy	w	wariancie
--------	---------	--------------	--------------	---	-----------

[REDACTED]



[REDAKTOWANE]

Natomiast ICUR [REDAKTOWANE]

Powyższe wskazuje, [REDAKTOWANE]

Z perspektywy płatnika publicznego [REDAKTOWANE]

Dodatkowo, Agencja przeprowadziła własne, dodatkowe obliczenia z uwzględnieniem obecnie obowiązujących cen leków anti-TNF α oraz rytuksymabu. Aktualnie obowiązujące ceny (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r.) różnią się w stosunku do cen uwzględnionych w analizie (od 1,25 zł do 3,63 zł), wyliczonych na podstawie katalogu substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych (załącznik do zarządzenia Prezesa NFZ nr 10/2012/DGL z dnia 15 lutego 2012 r.).

[REDAKTOWANE]

Należy jednak mieć na uwadze fakt, że z uwagi na ewentualnie zawarte i obowiązujące umowy podziału ryzyka pomiędzy Ministrem Zdrowia i podmiotami odpowiedzialnymi za pozostałe technologie lekowe, powyższe wyniki obarczone są ryzykiem błędu.

Przedstawione wyniki obarczone są dużym stopniem niepewności. Ograniczeniem analizy jest oparcie się o wyniki analizy klinicznej, która może przeszacowywać wyniki odnośnie skuteczności klinicznej na korzyść CZP.

Analiza wrażliwości wykazała zależność przedstawionych wyników od czynników takich jak: przyjęty horyzont czasowy analizy, uwzględnienie dla terapii CZP krzywej czasu trwania najkrótszej z terapii lekiem biologicznym oraz przyjęcie wartości maksymalnej średniej rocznej zmiany wartości HAQ w trakcie kontynuacji terapii biologicznej.

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.)

Nie dotyczy

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wnioskodawcy jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Cimzia (certolizumab pegol) w leczeniu dorosłych z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Populację docelową stanowią dorośli z RZS o przebiegu agresywnym, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym terapii metotreksatem. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), przyjęto 3-letni horyzont czasowy.

Poza kosztem leków biologicznych w analizie uwzględniono również: koszt podania leków biologicznych, koszt monitorowania terapii, koszt kwalifikacji i weryfikacji leczenia, koszty medyczne niezwiązane z terapią lekami biologicznymi oraz koszt leków dodatkowych (metotreksat).

Założono, że wnioskowana technologia będzie stosowana w ramach programu lekowego w latach 2013-2015 odpowiednio u następującej liczby pacjentów: [REDACTED]

Analiza wnioskodawcy wskazuje, że łączne wydatki z perspektywy płatnika publicznego w scenariuszu aktualnym [REDACTED]

W scenariuszu prognozowanym [REDACTED]

[REDAKCYJNE CZARNY KĄT]

Wyniki analizy przeprowadzonej przez AOTM, przy uwzględnieniu cen leków z obwieszczenia Ministra Zdrowia, obowiązujących od dnia 1 lipca 2012 roku wskazują, iż wydatki inkrementalne,

[REDAKCYJNE CZARNY KĄT]

Podobnie, jak w uwadze zawartej przy analizie ekonomicznej, należy jednak mieć na względzie ewentualnie zawarte i obowiązujące umowy podziału ryzyka pomiędzy Ministrem Zdrowia a Podmiotami Odpowiedzialnymi za pozostałe technologie lekowe. Dlatego też powyższe wyniki obarczone są ryzykiem błędu.

Omówienie rozwiązań przedstawionych w analizie racjonalizacyjnej

W analizie racjonalizacyjnej Wnioskodawca przedstawił propozycję, która miałaby zrównoważyć koszty refundacji leku Cimzia (certolizumab pegol) dla płatnika publicznego poprzez uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów refundacji wynikającemu z analizy wpływu na budżet.

Rozwiązania zaproponowane przez Wnioskodawcę, uwalniające środki [REDAKCYJNE CZARNY KĄT]

[REDAKCYJNE CZARNY KĄT]

[REDAKCYJNE CZARNY KĄT]

[REDAKCYJNE CZARNY KĄT]



Dwie pierwsze z propozycji wnioskodawcy nie odnoszą się do horyzontu czasowego przyjętego w analizie wpływu na budżet i trudno uwzględnić je jako realne oszczędności mające pokryć wzrost wydatków płatnika publicznego w ramach horyzontu czasowego przyjętego w analizie.

Omówienie rekomendacji wydanych w innych krajach

Rekomendacje kliniczne

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, 2010) - Certolizumab pegol jest rekomendowany u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów pod warunkiem jego stosowania zgodnie z zasadami określonymi w rekomendacji dla innych leków TNF α oraz zapewnienia przez producenta 12 pierwszych tygodni leczenia certolizumabem (10 ampułkostrzykawek po 200 mg leku) bezpłatnie.

Haute Autorité de Santé (HAS, 2010) - Cimzia jest rekomendowana u dorosłych chorych z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym lub umiarkowanym: w skojarzeniu z metotreksatem, w przypadku gdy odpowiedź na leczenie klasycznymi lekami modyfikującymi, w tym metotreksatem, jest niewystarczająca; w monoterapii, w przypadku nietolerancji metotreksatu lub gdy kontynuacja leczenia metotreksatem jest niewskazana. Cimzia nie powinna być stosowana

u pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali klasycznych leków modyfikujących. W skojarzeniu z metotreksatem, Cimzia ma udowodnioną skuteczność w opóźnianiu progresji zmian radiologicznych w stawach oraz poprawie sprawności ruchowej, ale nie przynosi dodatkowej korzyści terapeutycznej w porównaniu z innymi lekami anty-TNF α .

Prescrire, 2010 - Certolizumab pegol może być zastosowany w leczeniu pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, jeśli metotreksat okaże się nieskuteczny lub gdy choroba od początku ma agresywny przebieg, w skojarzeniu z metotreksatem lub w monoterapii jeśli metotreksat nie może być stosowany. Certolizumab pegol okazał się skuteczniejszy niż placebo, lecz brakuje bezpośrednich porównań z innymi inhibitorami TNF α . Profil bezpieczeństwa leku jest zbliżony do innych leków anty-TNF α i wiąże się z możliwym występowaniem dość poważnych infekcji oraz długofalowym ryzykiem wystąpienia nowotworu. W praktyce, certolizumab pegol nie przynosi dodatkowej korzyściterapeutycznej w porównaniu z innymi dostępnymi opcjami leczenia. W sytuacji, w której wskazane jest zastosowanie leku anty-TNF α , bardziej uzasadnione wydaje się wdrożenie innego, lepiej zbadanego leku z tej grupy zamiast certolizumabu.

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC, 2010) - Współfinansowanie ze środków publicznych leczenia certolizumabem pegol dorosłych chorych z agresywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów wymaga wniosku reumatologa lub immunologa specjalizującego się w tej chorobie, w przypadku gdy pacjent: cierpi na agresywny RZS; nie otrzymał leczenia modyfikującym lekiem biologicznym współfinansowanym ze środków publicznych w danym cyklu terapii RZS; nie uzyskał wystarczającej odpowiedzi na leczenie: - metotreksatem w dawce co najmniej 20 mg tygodniowo; - metotreksatem (w dawce minimalnej 7,5 mg tygodniowo), w skojarzeniu z dwoma innymi niebiologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, przez okres co najmniej 3 miesiące; - co najmniej 3-miesięczne leczenie: leflunomidem; lub leflunomidem w skojarzeniu z metotreksatem; cyklosporyną.

The Scottish Medicines Consortium (SMC, 2010) - Certolizumab pegol jest rekomendowany do stosowania w Szkocji: w skojarzeniu z metotreksatem, w leczeniu aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu umiarkowanym oraz agresywnym u dorosłych chorych, u których

odpowiedź na leczenie lekami modyfikującymi, w tym metotreksatem, była niewystarczająca; w monoterapii, w przypadku nietolerancji metotreksatu lub gdy jego dalsze stosowanie jest niewskazane.

Rekomendacje refundacyjne

The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH, 2010) - Rekomendacja negatywna. Agencja uznała, że jakość randomizowanych prób klinicznych była niewystarczająca dla prawidłowej interpretacji wyników i jednoznacznego potwierdzenia, że cechy preparatu Cimzia mają wpływ na wynik leczenia.

HAS, 2010 - Poziom refundacji określono na 65%.

SMC, 2010 - Certolizumab pegol (Cimzia) dopuszczono do stosowania w NHS Szkocja; decyzja uwzględnia instrument podziału ryzyka – *Patient Access Scheme*.

Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC, 2012) - Komitet zaleca odrzucenie wniosku o finansowanie certolizumabu pegol u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego RZS, decyzję swoją motywując tym, że dostępne były jedynie krótkoterminowe dowody na efektywność kliniczną leku, a z analizy ekonomicznej wynikają ograniczone korzyści z objęcia refundacją trzeciego inhibitora TNF α w Nowej Zelandii. Komitet uznał także, że certolizumab pegol pod względem efektywności klinicznej był podobny do adalimumabu, natomiast pod względem bezpieczeństwa, czas trwania badań był zbyt krótki w porównaniu do czasu trwania terapii, aby wyciągnąć wiarygodne wnioski w tym zakresie.

Rekomendacje finansowe

The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH, 2010) - rekomendacja negatywna. CADTH uznał, że jakość randomizowanych prób klinicznych była niewystarczająca do prawidłowej interpretacji wyników i jednoznacznego potwierdzenia, że unikalne cechy preparatu Cimzia mają wpływ na wynik leczenia. Zauważono, że relatywnie niskie dawki metotreksatu w analizowanych badaniach mogły wpłynąć na wyniki badań w kierunku lepszego wyniku dla certolizumabu pegol.

Haute Autorité de Santé (HAS, 2010) - Poziom refundacji określono na 65%.

The Scottish Medicines Consortium (SMC, 2010) - Certolizumab pegol (Cimzia) jest dopuszczony do stosowania w NHS Szkocja. Decyzja ta uwzględnia instrument podziału ryzyka – *Patient Access Scheme*.

The Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC, 2012) - Komitet zaleca aby wniosek o finansowanie certolizumabu pegol u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego RZS został odrzucony. Decyzję swoją motywuje tym, że dostępne były jedynie krótkoterminowe dowody na efektywność kliniczną leku, a z analizy ekonomicznej wynikają ograniczone korzyści z objęcia refundacją trzeciego inhibitora TNF α w Nowej Zelandii. Dodatkowo Komitet uznał na podstawie porównań pośrednich, że certolizumab pegol pod względem efektywności klinicznej był podobny do adalimumabu, natomiast pod względem bezpieczeństwa czas trwania badań był zbyt krótki w porównaniu do czasu trwania terapii na wyciągnięcie wiarygodnych wniosków. Komitet zauważył, że stosowanie certolizumabu pegol w porównaniu do adalimumabu będzie przynosić oszczędności, jednak potencjalnie niektórzy pacjenci będą leczeni w trzech liniach leczenia lekami anty-TNF α co zwiększyłoby koszty całkowite. Komitet zauważył, że wskaźniki skuteczności spadają wraz z kolejnymi liniami leczenia RZS co znacznie obniża efektywność kosztową dla każdej dodatkowo stosowanej terapii. Członkowie uważają, że pacjenci, u których nie powiodło się leczenie dwoma inhibitorami TNF α powinni być włączani do leczenia alternatywnego (o odmiennym mechanizmie działania, np. rytuksymab), zamiast próbować kolejnego inhibitora TNF α .

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę certolizumab pegol jest finansowany w 23 (z 30 dla których przekazano informacje) krajach UE i EFTA. Ze 100% odpłatnością lek finansowany jest w Austrii, Danii, Grecji, Hiszpanii, Holandii, Irlandii (chyba, że pacjent ubezpieczony jest prywatnie – wtedy 85%), Luksemburgu, Lichtensteinie, Niemczech, Norwegii, Słowenii, Słowacji, Szwajcarii, Szwecji, Wielkiej Brytanii, na Cyprze, Słowacji, Węgrzech i we Włoszech. Częściowe finansowanie jest w Belgii, Bułgarii, Czechach, Finlandii, Francji. Lek nie jest finansowany w Portugalii, Rumunii, na Malcie, Islandii, Litwie, Łotwie i w Estonii.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja Prezesa Agencji w przedmiocie objęcia refundacją leku Cimzia (certolizumab pegol) 200 mg/ml, 2 ampułkostrzykawki, kod EAN 5909990734894 w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) certolizumabem pegol” (projekt programu uzgodniony z Wnioskodawcą), została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 1 czerwca 2012 r. znak: MZ-PLA-460-15149-16/BRB/12, uzupełnionego pismem z dnia 2 sierpnia 2012 r. (znak MZ-PLR-460-14991-3/KB/12), na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r., Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 71/2012 z dnia 10 września 2012 r. w sprawie zasadności finansowania leku Cimzia (certolizumab pegol) we wskazaniu: leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 71/2012 z dnia 10 września 2012 r. w sprawie zasadności finansowania leku Cimzia (certolizumab pegol) we wskazaniu: leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.
2. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4351-11/2012 Wniosek o objęcie refundacją leku Cimzia (certolizumab pegol) 200 mg/ml, 2 ampułkostrzykawki, kod EAN 5909990734894 w ramach programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) certolizumabem pegol”.
3. Charakterystyka produktu leczniczego.
4. Materiały wnioskodawcy.