



**Agencja Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji**

Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją leku
Cimzia (certolizumab pegol)
w ramach programu lekowego:
„LECZENIE ŁUSZCZYCOWEGO ZAPALENIA
STAWÓW O PRZEBIEGU AGRESYWNYM (ŁZS) (ICD-10
L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) CERTOLIZUMABEM”**

Analiza weryfikacyjna

Nr AOTM-OT-4351-36/2014

Data ukończenia: 16.01.2015 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (UCB Pharma SA).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Vedim Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: UCB Pharma SA.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

AOTMiT/Agencja	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
BIA	Analiza wpływu na budżet
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CZP	Certolizumab pegol
MTX	metoreksat
NYHA	skala New York Heart Association służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca
ULN	górna granica normy (ang. <i>upper limit of normal</i>)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	6
2. Problem decyzyjny	7
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	7
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	8
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	8
2.4. Problem zdrowotny.....	10
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	12
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	12
2.5.2. Status rejestracyjny	12
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3. Ocena analizy klinicznej	16
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	16
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	16
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	24
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	24
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	24
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	24
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	24
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	24
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	26
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	33
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	33
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	34
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	42
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	44
4. Ocena analizy ekonomicznej	49
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	49
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	49
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	51
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	52
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	52
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	52
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	53
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	53
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	53
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	54
5. Ocena analizy wpływu na budżet	56
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	56
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	57

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	58
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	58
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	59
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	60
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	61
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	61
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	61
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	62
9.1. Rekomendacje kliniczne	62
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	62
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	63
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	64
11. Opinie ekspertów.....	66
12. Kluczowe informacje i wnioski	68
13. Źródła.....	73
13.1. Piśmiennictwo.....	73
13.2. Tabele szczegółowe dotyczące bezpieczeństwa	74
14. Załączniki	80

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR) MZ-PLR-4610-805(1)KB/14 (18.11.2014)

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Cimzia (certolizumab pegol), roztwór do wstrzykiwań, 2 ampułkostrzykawki à 200 mg, EAN 5909990734894

Wnioskowane wskazanie: łuszczycowe zapalenie stawów o przebiegu agresywnym.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach programu lekowego
 lek stosowany w ramach chemioterapii:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

PLN

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna (wraz z analizą problemu decyzyjnego)
 analiza ekonomiczna
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruksela, Belgia

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Brak.

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. AbbVie Ltd. – Humira (adalimumab)
2. Celltrion Healthcare Hungary Kft. – Remsima (infl ksimumab)
3. Hospira UK Limited – Inflectra (infliksimumab)
4. Janssen Biologics B.V. – Remicade (infliksimumab), Simponi (golimumab)
5. Pfizer Ltd. – Enbrel (etanercept)

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol), 200 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 2 ampułkostrzykawki w opakowaniu, EAN 5909990734894 stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, został przekazany do AOTM dnia 18 listopada 2014 r. pismem znak MZ-PLR-4610-805(1)/KB/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 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.).

Jako uzasadnienie wniosku przekazano m.in. komplet analiz farmakoekonomicznych:

- Zal. 1. ██████████ et al. Cimzia® (certolizumab) w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów. Analiza efektywności klinicznej. HealthQuest, Warszawa 2014
- Zal. 2. ██████████ et al. Certolizumab pegol w terapii łuszczycowego zapalenia stawów. Analiza minimalizacji kosztów. HealthQuest, Warszawa 2014
- Zal. 3. ██████████ et al. Certolizumab pegol w terapii łuszczycowego zapalenia stawów. Analiza wpływu na budżet. HealthQuest, Warszawa 2014

Pismem z dnia 9 grudnia 2014 r., znak AOTM-OT-4351-36(6)/ACh_KD/2014, Agencja przekazała Ministerstwu Zdrowia informację o niezgodności przedłożonych wraz z wnioskiem analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388). Pismem z dnia 9 grudnia 2014 r., znak MZ-PLR-4610-805(2)/KB/14, Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do podmiotu odpowiedzialnego, firmy Vedim Sp. z o.o. z prośbą o uzupełnienie stwierdzonych niezgodności. Pismem z dnia 19 grudnia 2014 r., znak MZ-PLR-4610-805(3)/KB/14, Ministerstwo Zdrowia przekazało odpowiedź wnioskodawcy, w którym odniósł się on do uwag Agencji i przedstawił dodatkowe wyjaśnienia. Agencja przyjęła wyjaśnienia podmiotu.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Zastosowanie certolizumabu pegol w łuszczycowym zapaleniu stawów nie stanowiło jeszcze przedmiotu prac Agencji. Produkt leczniczy zawierający certolizumab pegol był przedmiotem obrad Rady ale w innych niż wnioskowane wskazaniach.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

W poniższej tabeli zebrano wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia pacjentów z łuszczycowym zapaleniu stawów.

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 141, 142/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.</p> <p>Rekomendacja nr 90/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Simponi (golimumab), kod EAN 5909990717200 w ramach programu lekowego „Leczenie golimumabem łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”.</p> <p>Jednocześnie Rada uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Simponi (golimumab), kod EAN 5909990717200 w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, wydawanego bezpłatnie w ramach oddzielnej grupy limitowej, ale pod warunkiem osiągnięcia kosztu terapii na poziomie najniższego rzeczywistego kosztu terapii rocznej spośród obecnie finansowanych w tym programie leków z grupy inh bitorów TNF-alfa</p> <p><u>Uzasadnienie</u> Produkt leczniczy Simponi (golimumab) należy do grupy inhibitorów TNF-alfa, co daje dodatkową opcję terapeutyczną z drugiej strony lek nie jest istotnie skuteczniejszy od dotychczas finansowanych inhibitorów TNF-alfa. Brak jest badań bezpośrednio porównujących golimumab z innymi lekami z tej grupy a porównania pośrednie obarczone są znaczną niepewnością analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi refundowanymi w tym wskazaniu. Zdaniem ekspertów, golimumab powinien być refundowany w terapii ciężkiej aktywnej postaci ŁZS, powiększając możliwość indywidualnego doboru preparatu w ramach istniejącego programu lekowego.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 ampułkostrzykawka, EAN 5909990717200; Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 wstrzykiwacz, EAN 5909990717187, w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie golimumabem łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Simponi (golimumab) (...), w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie golimumabem łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.</p> <p>Równocześnie Prezes Agencji, przychylając się do sugestii Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Simponi (golimumab) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, wydawanego bezpłatnie w ramach oddzielnej grupy limitowej, pod warunkiem osiągnięcia kosztu terapii na poziomie najniższego rzeczywistego kosztu terapii rocznej spośród obecnie finansowanych w tym programie leków z grupy inhibitorów TNF-alfa.</p> <p>Brak jest badań bezpośrednio porównujących golimumab z innymi lekami z tej grupy, a porównania pośrednie obarczone są znaczną niepewnością, przy czym nie wskazują, że jest on istotnie skuteczniejszy od dotychczas finansowanych inhibitorów TNF-alfa.</p> <p>Prezes Agencji, zgodnie z opiniami ekspertów oraz stanowiskiem Rady Przejrzystości, uważa, że golimumab powinien być refundowany w terapii ciężkiej aktywnej postaci ŁZS, powiększając możliwość indywidualnego dla pacjenta doboru preparatu w ramach istniejącego już programu.</p>
<p>Stanowisko RK Nr 74/22/2010 z dnia 18 października 2010r.</p> <p>Rekomendacja</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK uznaje za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rada obradowała już nad zasadnością finansowania ze środków publicznych inhibitorów TNF-α w leczeniu pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i uznała za zasadne uruchomienie odpowiedniego terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ. Ponadto, w</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes AOTM rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Zasadność finansowania ze środków publicznych inh bitorów TNF-α (stanowiących główną składową kosztową w projekcie rekomendowanego programu) w leczeniu pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, była już przedmiotem rekomendacji Prezesa Agencji Oceny</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Prezesa Agencji Nr 38/2010 z dnia 18 października 2010r.	przedłożonym projekcie programu, przed jego wdrożeniem, należy dołączyć specjalistów dermatologów do Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych i umożliwić leczenie chorych w ośrodkach dermatologicznych.	Technologii Medycznych. Po zapoznaniu się z przyjętym w dn. 19.10.2009 r. przez Radę Konsultacyjną Stanowiskiem nr 8/3/19/20091, Prezes Agencji w Rekomendacji nr 1/20092 z dnia 19 października 2009 r. uznał za zasadne zakwalifikowanie „leczenia łuszczycowego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®) i infliksimab (Remicade®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.
Stanowisko RK Nr 8/3/19/2009 z dnia 19 października 2009r. Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 1/2009 z dnia 19 października 2009r.	<p><u>Zalecenia:</u> RK rekomenduje zakwalifikowanie leczenia łuszczycowego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel), adalimumab (Humira) i infliksimab (Remicade) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Leki anty TNF alfa wymienione we wniosku mają udowodnioną skuteczność w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów i nie różnią się między sobą poziomem bezpieczeństwa stosowania. Efektywność anty TNF alfa tych leków jest porównywalna w zakresie kryteriów ACR (American College of Rheumatology). Przedstawione przez wnioskodawców analizy ekonomiczne oraz wpływu na budżet oparte zostały na różnych założeniach, co utrudnia jednoznaczne określenie poziomu kosztów płatnika publicznego. Koszty terapii są bardzo wysokie, co spowodowane jest głównie wysoką ceną leków. Finansowanie w ramach programu zdrowotnego umożliwi prowadzenie rejestru leczonych pacjentów, monitorowanie kwalifikacji do leczenia oraz efektywności leczenia.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie „leczenia łuszczycowego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®) i infliksimab (Remicade®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Leki anty TNF alfa wymienione we wniosku mają udowodnioną skuteczność w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów i nie różnią się między sobą poziomem bezpieczeństwa stosowania. Efektywność anty-TNF-alfa tych leków jest porównywalna w zakresie kryteriów ACR (American College of Rheumatology). Przedstawione przez podmioty odpowiedzialne analizy ekonomiczne oraz wpływu na budżet oparte zostały na różnych założeniach, co utrudnia jednoznaczne określenie poziomu kosztów płatnika publicznego w odniesieniu do całego programu zdrowotnego. Koszty terapii są bardzo wysokie, co spowodowane jest głównie wysoką ceną leków. Finansowanie w ramach programu zdrowotnego umożliwi prowadzenie rejestru leczonych pacjentów, monitorowanie kwalifikacji do leczenia oraz efektywności leczenia.</p>

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Łuszczycowe zapalenie stawów jest przewlekłą autoimmunologiczną chorobą zapalną, zaliczaną do grupy spondyloartropatii. Choroba charakteryzuje się występowaniem zapalenia stawów obwodowych, kręgosłupa lub przyczepów ścięgniastych u osoby z łuszczycą skóry lub paznokci.

Wyróżniamy 5 postaci ŁZS (Puszczewicz 2010):

- postać asymetryczną nielicznostawową, w której zwykle zajętych jest mniej niż 5 stawów równocześnie; najczęściej są to stawy palców rąk i stóp z towarzyszącym zapaleniem palców, obraz ten jest zwany „palcami kielbaskowatymi” (dactylitis);
- postać symetryczną wielostawową, podobną do RZS (najczęstsza); procesem chorobowym objęte są stawy rąk, nadgarstków, skokowe i stawy stóp. W przeciwieństwie do RZS w ŁZS często zajęte są także stawy międzypaliczkowe dalsze, a deformacje stawowe stwierdza się zwykle rzadziej niż w przebiegu RZS;
- postać z zajęciem jedynie stawów międzypaliczkowych dalszych – występuje u 5-10% chorych, częściej u mężczyzn;
- postać osiową z zajęciem stawów kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych – występuje u ok. 5% chorych, częściej u mężczyzn;
- postać okaleczająca – prowadząca do destrukcji stawów (arthritis mutilans) – z zajęciem stawów międzypaliczkowych bliższych i dalszych; w postaci tej dochodzi do destrukcji stawów i tworzenia się palców teleskopowych.

Epidemiologia

Zapalenie stawów występuje u około 5-30% chorych na łuszczycę, stanowiących ok. 2% populacji. Choroba występuje równie często u kobiet i u mężczyzn, jednak postać z zajęciem stawów kręgosłupa występuje 3 razy częściej u mężczyzn. ŁZS rozpoczyna się zazwyczaj między 20. a 50. r.ż., zdarza się również postać młodzieńcza, przeważnie pomiędzy 9. a 12. r.ż. (Szczeklik 2011).

Etiologia i patogeneza

Patogeneza ŁZS jest nieznaną, pod uwagę bierze się wpływ czynników genetycznych w powiązaniu z czynnikami immunologicznymi i środowiskowymi. W rozwoju ŁZS istotną rolę odgrywa wpływ genów układu HLA. Wykazano związek między łuszczycą i ŁZS a genami układu HLA, takimi jak HLA-Cw*0602, HLA-B13, HLA-B17 i HLA-B57. Szczególnie silny jest związek między HLA-Cw*0602 a ŁZS u chorych z łuszczycą o wczesnym początku. Z kolei antygen HLA-B27 stwierdza się u 40-50% chorych z ŁZS. Ponadto, w rozwoju ŁZS istotną rolę odgrywa nieprawidłowa odpowiedź limfocytów T zapoczątkowana przez wpływ mikroorganizmów, procesów zapalnych oraz urazów. Wpływ na rozwój ŁZS mają niektóre cytokiny powodujące proliferację synowocytów (m.in. TNF- α , IL-1 β , IL-6 i IL-10) oraz te same mechanizmy, które odpowiadają za rozwój zmian skórnych w przebiegu łuszczycy (Puszczewicz 2010).

Obraz kliniczny

Jednym z kryteriów rozpoznania choroby u chorych z zapaleniem stawów bez objawów łuszczycy jest występowanie łuszczycy u krewnych pierwszego stopnia. Pacjenci zgłaszają takie objawy jak:

- ból i obrzęk stawów; najczęściej asymetryczny z zajęciem stawów międzypaliczkowych dalszych,
- sztywność poranną,
- ból i obrzęk w miejscu przyczepów ścięgniastych do kości,
- obrzęk i zaczerwienienie całych palców (dactylitis),
- łuszczycowe zmiany na skórze i paznokciach,
- ból zapalny dolnego odcinka pleców,
- objawy zapalenia spojówek,

- objawy zapalenia błony naczyniowej oka.

Stwierdzone w badaniu przedmiotowym objawy stawowe zależą od postaci ŁZS, najczęściej stwierdza się:

- zapalenie stawów obwodowych, zwykle asymetryczne,
- objawy charakterystyczne dla zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych i kręgosłupa, czasem występujące w ŁZS (choć – inaczej niż w przypadku ZZSK – nie stanowiące kryterium rozpoznania).

Najważniejszym objawem pozastawowym w przebiegu ŁZS są łuszczykowe zmiany na skórze i paznokciach. Do innych objawów pozastawowych w przebiegu ŁZS należą:

- zapalenie spojówek (u 20% chorych) i błony naczyniowej oka (u 7% chorych) – aktywne lub w wywiadzie,
- rzadko zapalenie twardówki lub suche zapalenie rogówki i spojówek,
- zmiany w układzie krążenia: zapalenie aorty wstępującej, niedomykalność zastawki mitralnej, zaburzenia przewodzenia pod postacią bloków przedsionkowo-komorowych i bloków odnóg pęczka Hisa.

Przebieg choroby zależy od płci, u mężczyzn częściej występuje postać ŁZS z zajęciem kręgosłupa, natomiast u kobiet postać przypominająca RZS. (Puszczewicz 2010)

Rozpoznanie

Ze względu na brak kryteriów diagnostycznych w rozpoznaniu ŁZS stosuje się ustalone w 2006 r. kryteria klasyfikacyjne CASPAR. ŁZS rozpoznaje się u osoby z zapaleniem stawów, jeśli stwierdzi się co najmniej trzy spośród wymienionych (Puszczewicz 2010):

- łuszczyca,
- łuszczyca w rodzinie,
- palce kielbaskowate (dactylitis),
- okołostawowe nowotworzenie tkanki kostnej,
- brak czynnika reumatoidalnego,
- dystrofia paznokci.

Diagnostyka

W celu postawienia właściwej diagnozy należy wykonać następujące badania:

- wywiad lekarski i badanie przedmiotowe,
- badania laboratoryjne: OB, CRP oraz inne niezbędne badania potrzebne w diagnostyce różnicowej,
- badania obrazowe: zdjęcie RTG stawów rąk i/lub stóp, innych zajętych stawów, u chorych z zajęciem kręgosłupa zdjęcie RTG stawów krzyżowo-biodrowych (lub RM) i/lub kręgosłupa, badania USG,
- konsultacja dermatologiczna w razie wątpliwości dotyczących rozpoznania łuszczycy skóry lub paznokci,
- w uzasadnionych klinicznie przypadkach: oznaczenie HLA-Cw6, HLA-B27 (Stanisławska-Biernat 2012).

Leczenie i cele leczenia

Głównym celem leczenia chorych na ŁZS jest długoterminowe utrzymanie możliwie jak najwyższej jakości życia zależnej od stanu zdrowia poprzez: kontrolę objawów, zapobieganie postępowi zmian strukturalnych, normalizację stanu funkcjonalnego i udziału w życiu społecznym. Leczenie ŁZS obejmuje edukację chorego, rehabilitację, leczenie farmakologiczne oraz ortopedyczne. (Szczeklik 2011)

Leczenie farmakologiczne ŁZS zależy od postaci choroby (Puszczewicz 2010):

- postać osiowa z zajęciem kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych – leczenie rozpoczyna się od NLPZ, jeżeli przez 3 miesiące nie ma odpowiedzi na oddzielne stosowane 2 leki z tej grupy, wprowadza się leki z grupy antagonistów TNF- α ;

- postać z zajęciem stawów obwodowych – leczenie rozpoczyna się od NLPZ, a w przypadku braku odpowiedzi na dwa leki z tej grupy stosuje się leki modyfikujące proces zapalny, np. SSZ, MTZ, cyklosporynę A. Jeżeli LMPCh okażą się nieskuteczne to wdrażane są inhibitory TNF- α ;
- postać z rozległymi zmianami skórnymi – w przypadku rozległych zmian skórnych konieczne jest leczenie dermatologiczne, dodatkowo stosuje się retinoidy, psolareny i fototerapię.

Podstawę niefarmakologicznego leczenia ŁZS stanowi rehabilitacja ruchowa oraz fizjoterapia. Leczenie ortopedyczne ŁZS polega na wykonywaniu zabiegów synwektomii artroskopowej lub izotopowej, oraz artroskopii.

Przebieg naturalny i rokowanie

Łuszczykowe zapalenie stawów charakteryzuje się zmiennym przebiegiem, z okresami zaostrzeń i remisji, prowadzi z czasem do inwalidztwa. W chorobie o ciężkim przebiegu, zwłaszcza gdy występuje równocześnie postać obwodowa i osiowa, po kilku latach dochodzi do zniekształcenia stawów i niesprawności. W łagodniejszym przebiegu występują okresy zaostrzeń i częściowej remisji oraz stopniowo narastające ograniczenie ruchomości stawów. Ze względu na współistnienie zmian skórnych i zmian stawowych w ŁZS dochodzi do znacznego upośledzenia jakości życia chorego. (Szczeklik 2011)

Źródło: raport AOTM-DS-4315-2/2013

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa, postać farmaceutyczna, wielkość opakowania, EAN	Cimzia, roztwór do wstrzykiwań, 2 ampulkostrzykawki à 200 mg, EAN 5909990734894
Substancja czynna	certolizumab pegol
Droga podania	podskórnie
Mechanizm działania	Cimzia ma duże powinowactwo do ludzkiego TNF α i wiąże się z nim ze stałą dysocjacji (KD) równą 90 pM. TNF α jest kluczową cytokiną prozapalną, która odgrywa zasadniczą rolę w procesach zapalnych. Cimzia w sposób wybiórczy neutralizuje działanie TNF α (IC ₉₀ = 4 ng/ml dla hamowania ludzkiego TNF α w teście cytotoksyczności wobec komórek włókniakomiesaka mysiego linii L929 in vitro), ale nie neutralizuje limfotoksyny α (TNF β). Wykazano, że Cimzia neutralizuje zarówno błonową, jak i rozpuszczalną formę ludzkiego TNF α w sposób zależny od dawki. Inkubacja monocytów z produktem Cimzia spowodowała zależne od dawki zahamowanie indukowanego lipopolisacharydem (LPS) wytwarzania TNF α i IL1 β w ludzkich monocytach. Cimzia nie zawiera fragmentu krystalizującego (Fc), który normalnie występuje w kompletnych przeciwciałach, dlatego in vitro nie wiąże dopełniacza ani nie powoduje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał. Nie indukuje apoptozy in vitro w ludzkich monocytach lub limfocytach pochodzących z krwi obwodowej, ani nie powoduje degranulacji neutrofilii.

Źródło: ChPL Cimzia

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	CENTRALNA
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	1 październik 2009 r.
Wnioskowanie wskazanie	łuszczykowe zapalenie stawów o przebiegu agresywnym
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Zalecana dawka początkowa produktu Cimzia u dorosłych pacjentów wynosi 400 mg (podana jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde) w tygodniach 0., 2. i 4. Podczas stosowania produktu Cimzia w reumatoidalnym zapaleniu stawów i w łuszczykowym zapaleniu stawów, jeżeli właściwe, należy kontynuować podawanie metotreksatu.

w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym

	<p>Po dawce początkowej, zalecana dawka podtrzymująca produktu leczniczego Cimzia u dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów wynosi 200 mg co 2 tygodnie. Po potwierdzeniu uzyskania odpowiedzi klinicznej można rozważyć stosowanie alternatywnej dawki podtrzymującej wynoszącej 400 mg co 4 tygodnie. Podczas stosowania produktu Cimzia należy kontynuować podawanie metotreksatu, jeśli wskazane.</p> <p>W powyższych wskazaniach, dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczna następuje zwykle w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy starannie rozważyć kontynuowanie leczenia u pacjentów, u których w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia nie uzyskano korzyści terapeutycznej.</p>
Wskazania wg ChPL	reumatoidalne zapalenie stawów, osiowa spondyloartropatia, łuszczycowe zapalenie stawów
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia, takie jak posocznica lub zakażenia oportunistyczne. Umiarkowana lub ciężka niewydolność serca (klasa III/IV według NYHA).
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

Źródło: ChPL Cimzia

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 5. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	LECZENIE ŁUSZCZYCOWEGO ZAPALENIA STAWÓW O PRZEBIEGU AGRESYWNYM (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) CERTOLIZUMABEM
Kryteria włączenia do programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. 2) Do programu kwalifikuje się: <ol style="list-style-type: none"> a) Pacjentów z ciężką i aktywną postacią zapalnej choroby stawów z rozpoznaniem ŁZS postawionym na podstawie kryteriów CASPAR u których: <ul style="list-style-type: none"> – nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi na zastosowane syntetyczne, konwencjonalne leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh) albo – nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi na zastosowane niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i miejscowe wstrzyknięcia glikokortykosteroidów (GKS) - wyłącznie u chorych z zapaleniem ścięgien lub dactylitis, b) lub pacjentów poddanych wcześniej leczeniu ŁZS, w ramach programu lekowego, inhibitorem TNF-alfa innym niż certolizumab: <ul style="list-style-type: none"> – u których wystąpiły działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie podawania leku lub – nastąpiła utrata odpowiedzi na zastosowane leczenie. 3) Kryteria klasyfikacyjne łuszczycowego zapalenia stawów wg CASPAR: ŁZS rozpoznaje się jeżeli ustalono zapalną chorobę stawów i pacjent uzyska co najmniej 3 punkty według systemu punktacji przedstawionej poniżej: <ol style="list-style-type: none"> a) łuszczyca obecnie – 2 pkt a bo dodatni wywiad w kierunku łuszczycy potwierdzony przez lekarza specjalistę – 1 pkt albo udokumentowany dodatni wywiad rodzinny w kierunku łuszczycy u krewnego I-go lub II-go stopnia – 1 pkt,

	<p>b) dactylitis obecnie lub dodatni wywiad w kierunku dactylitis potwierdzony przez reumatologa – 1 pkt,</p> <p>c) brak czynnika reumatoidalnego (z wyłączeniem testu lateksowego) – 1 pkt,</p> <p>d) typowa dystrofia paznokci (liza paznokcia, objaw naparstka, bruzdowanie, hiperkeratoza) – 1 pkt,</p> <p>e) zmiany radiologiczne stawów dłoni lub stóp charakterystyczne dla ŁZS (okołostawowe tworzenie nowej kości z wyłączeniem osteofitów) – 1 pkt.</p> <p>4) Aktywną i ciężką postać choroby dokumentuje się:</p> <p>a) przy dominujących objawach zapalenia stawów obwodowych - podczas dwóch wizyt (badań lekarskich) w odstępie co najmniej 4 tygodni, przy stabilnym leczeniu, po zastosowaniu w terapii co najmniej dwóch LMPCh, z których każdy powinien być podawany przez przynajmniej 4 miesiące w monoterapii lub przez okres 4 – 6 miesięcy w przypadku leczenia skojarzonego, chyba że wystąpiły objawy nietolerancji. Aktywną postać choroby stwierdza się, gdy są spełnione wszystkie niżej wymienione kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> –liczba obrzękniętych stawów - co najmniej 5 z 66 możliwych – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni, –liczba tkliwych stawów - co najmniej 5 z 68 możliwych – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni, –ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta, –ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza prowadzącego odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta, –ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej) dokonana przez lekarza prowadzącego oraz potwierdzona podczas drugiej wizyty przez innego lekarza: reumatologa doświadczonego w leczeniu inhibitorami TNF alfa chorób z kręgu spondyloartropatii , którego wskazał konsultant wojewódzki w dziedzinie reumatologii - więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm. <p>Obecność dactylitis powinna być traktowana jako 1 staw obrzęknięty i 1 staw bolesny.</p> <p>b) przy dominujących objawach zapalenia ścięgien - podczas dwóch wizyt w odstępie co najmniej 4 tygodni, przy stabilnym leczeniu po zastosowaniu w terapii co najmniej dwóch NLPZ w maksymalnej tolerowanej przez chorego dawce, podawanych kolejno przez co najmniej 4 tygodnie i więcej niż jednokrotnego miejscowego podania metylprednizolonu o przedłużonym działaniu. Aktywną postać choroby stwierdza się, gdy jest spełnione poniższe kryterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> –ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej) dokonana przez lekarza prowadzącego oraz potwierdzona podczas drugiej wizyty przez innego lekarza: reumatologa doświadczonego w leczeniu inhibitorami TNF alfa chorób z kręgu spondyloartropatii , którego wskazał konsultant wojewódzki w dziedzinie reumatologii -więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm <p>5) Niezadowolającą odpowiedź na leczenie stwierdza się:</p> <p>a) przy dominujących objawach zapalenia stawów obwodowych - w przypadku braku skuteczności leczenia co najmniej dwoma LMPCh (w tym metotreksatem), z których każdy powinien być stosowany przez co najmniej 4 miesiące w monoterapii lub przez okres 4-6 miesięcy w przypadku leczenia skojarzonego, chyba że wystąpiły objawy nietolerancji. Obowiązujące dawki wynoszą dla metotreksatu 25 mg jeden raz w tygodniu, sulfasalazyny 3-4 g/dobę, leflunomidu 20 mg/dobę, a cyklosporyny 5 mg/kg m.c./dobę;</p> <p>b) przy dominujących objawach zapalenia ścięgien - w przypadku braku skuteczności leczenia, po zastosowaniu w terapii co najmniej dwóch NLPZ w maksymalnej zalecanej lub tolerowanej przez chorego dawce i więcej niż jednokrotnego miejscowego podania metylprednizolonu o przedłużonym działaniu.</p> <p>6) Utrata odpowiedzi na leczenie inhibitorem TNF alfa rozumiana jest jako wzrost aktywności choroby w porównaniu do poprzedniej wizyty monitorującej.</p>
<p>Kryteria wyłączenia z programu</p>	<p>1) Brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie po 12 tygodniach (+/- 14 dni) definiowanej jako spełnienie co najmniej dwóch z czterech niżej wymienionych kryteriów, z tym że jednym z nich musi być liczba bolesnych lub obrzękniętych stawów oraz nie może być pogorszenia w żadnym z 4 kryteriów (kryteria PsARC):</p> <ul style="list-style-type: none"> a) liczba obrzękniętych stawów – zmniejszenie o co najmniej 30%, b) liczba tkliwych stawów – zmniejszenie o co najmniej 30%, c) ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta (skala Likerta) – zmniejszenie o co najmniej 1 jednostkę, d) ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza (skala Likerta) - zmniejszenie o co najmniej 1 jednostkę; <p>2) utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie certolizumabem stwierdzona w trakcie wizyty</p>

	<p>monitorującej;</p> <p>3) brak uzyskania małej aktywności choroby po 6 miesiącach leczenia;</p> <p>4) uzyskanie małej aktywności choroby trwającej nieprzerwanie przez okres co najmniej 12 miesięcy, gdzie małą aktywność choroby definiuje się jako spełnienie wszystkich poniższych kryteriów:</p> <p>a) liczba obrzękniętych stawów 1 lub mniej oraz</p> <p>b) liczba bolesnych stawów 1 lub mniej oraz</p> <p>c) ocena na skali Likerta wg lekarza 2 lub mniej oraz</p> <p>d) ocena na skali L kerta wg pacjenta 2 lub mniej.</p>
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Zgodnie z dawkowaniem określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p>Certolizumab podaje się z metotrexatem w pełnej dawce – 25mg/tydzień, chyba że występują przeciwwskazania do stosowania metotrexatu.</p>
Monitorowanie leczenia	<p>1) Ocenę skuteczności zastosowanego leczenia dokonuje się po każdym 12 tygodniach (+/- 14 dni) od rozpoczęcia leczenia certolizumabem.</p> <p>2) Wizyty monitorujące odbywają co 12 tygodni (+/- 14 dni) w trakcie terapii certolizumabem w programie.</p> <p>3) W ramach wizyt monitorujących wykonuje się następujące badania:</p> <p>a) morfologia krwi,</p> <p>b) odczyn Biernackiego (OB),</p> <p>c) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT),</p> <p>d) aminotransferaza alaninowa (AIAT),</p> <p>e) białko C-reaktywne (CRP).</p> <p>4) W ramach wizyt monitorujących ocenia się efekt leczenia oraz działania niepożądane.</p> <p>5) W ramach wizyt monitorujących wykonuje się badanie przedmiotowe lekarskie.</p> <p>6) W grupie pacjentów z przebyłym kiedykolwiek w przeszłości procesem gruźliczym lub wówczas, gdy podejmowane jest profilaktyczne leczenie tuberkulozostatykami, wykonuje się kontrolne badanie klatki piersiowej do 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia inhibitorem TNF alfa.</p>
Kryteria zakończenia udziału w programie	<p>1) Brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie po 12 tygodniach (+/- 14 dni) definiowanej jako spełnienie co najmniej dwóch z czterech niżej wymienionych kryteriów, z tym że jednym z nich musi być liczba bolesnych lub obrzękniętych stawów oraz nie może być pogorszenia w żadnym z 4 kryteriów (kryteria PsARC):</p> <p>e) liczba obrzękniętych stawów – zmniejszenie o co najmniej 30%,</p> <p>f) liczba tkliwych stawów – zmniejszenie o co najmniej 30%,</p> <p>g) ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta (skala L kerta) – zmniejszenie o co najmniej 1 jednostkę,</p> <p>h) ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza (skala Likerta) - zmniejszenie o co najmniej 1 jednostkę;</p> <p>2) utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie certolizumabem stwierdzona w trakcie wizyty monitorującej;</p> <p>3) brak uzyskania małej aktywności choroby po 6 miesiącach leczenia;</p> <p>4) uzyskanie małej aktywności choroby trwającej nieprzerwanie przez okres co najmniej 12 miesięcy, gdzie małą aktywność choroby definiuje się jako spełnienie wszystkich poniższych kryteriów:</p> <p>e) liczba obrzękniętych stawów 1 lub mniej oraz</p> <p>f) liczba bolesnych stawów 1 lub mniej oraz</p> <p>g) ocena na skali L kerta wg lekarza 2 lub mniej oraz</p> <p>h) ocena na skali L kerta wg pacjenta 2 lub mniej.</p> <p>Czas leczenia w programie:</p> <p>1) Pacjenci, u których utrzymuje się adekwatna odpowiedź na leczenie i mała aktywność choroby są leczeni w ramach programu nie dłużej niż przez 18 miesięcy.</p> <p>2) Pacjenci wyłączeni z programu, u których doszło do szybkiego nawrotu aktywnej choroby zapalnej, mogą być leczeni dłużej niż przez 18 miesięcy, po uzyskaniu indywidualnej zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.</p>

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W dniu 10 grudnia 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania w leczeniu ŁZS. Wyszukiwanie ograniczono do ostatnich 7 lat oraz publikacji w języku polskim i angielskim. Wyniki wyszukiwania uzupełniono o rekomendacje wskazane przez wnioskodawcę. Przy tworzeniu niniejszego rozdziału korzystano z analizy „Wniosek o objęcie refundacją leku Simponi (golimumab) w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie golimumabem łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” (analiza weryfikacyjna nr AOTM-DS-4351-2/2013).

Przeszukano następujące źródła danych:

- Guidelines International Network [<http://www.g-i-n.net/>];
- Agency for Healthcare Research and Quality - Department of Health and Human Services, AHRQ [<http://www.ahrq.gov>, <http://www.guideline.gov>];
- The Royal Australian College of General Practitioners [<http://www.racgp.org.au/>]
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH [<http://www.cadth.ca/>]
- National Institute for Health and Care Excellence, NICE [<http://www.nice.org.uk/>];
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network [<http://www.sign.ac.uk/>];
- New Zealand Guidelines Group [<http://www.health.govt.nz/>];
- European League Against Rheumatism (EULAR) [<http://www.eular.org/>];
- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD) [<http://www.ptderm.pl/>];
- Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) [<http://www.grappanetwork.org/>];
- Spanish Society of Rheumatology [<http://www.ser.es/>];
- British Society for Rheumatology (BSR) [<http://www.rheumatology.org.uk/>];
- American Academy of Dermatology (AAD) [<https://www.aad.org/>];
- Brazilian Society of Rheumatology [<http://www.reumatologia.com.br/>];
- Mayo Clinic [<http://www.mayoclinic.org/>]

W wyniku przeszukiwania odnaleziono 9 dokumentów opublikowanych przez polskie i zagraniczne organizacje opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów. Szczegóły zamieszczono w Tabeli 6.

Do technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych w leczeniu pacjentów z ŁZS należą:

- Niesteroidowe leki przeciwzapalne
- Leki modyfikujące przebieg choroby
- Leki immunosupresyjne
- Inhibitory TNF- α

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu ŁZS o agresywnym przebiegu

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje	Rekomendacja wymienia certolizumab
Polska	KK 2012	Leczenie ŁZS powinno być kompleksowe i bazować na wytycznych EULAR 2012, uszeregowanych w cztery fazy (patrz opis rekomendacji poniżej).	-
Polska	PTD 2010	Rekomendacje PTD dotyczą stosowania leków biologicznych w łuszczycy zwyczajnej i stawowej (łuszczycowym zapaleniu stawów). W przypadku łuszczycowego zapalenia stawów terapię lekami biologicznymi można rozważyć u pacjentów z jego aktywną postacią (tzn. u pacjentów obserwuje się zapalenie stawów obwodowych z obecnością trzech lub więcej bolesnych i trzech lub więcej obrzękniętych stawów), u których nie uzyskano wystarczającej poprawy po zastosowaniu przynajmniej dwóch przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby podawanych w monoterapii lub politerapii	-
USA	MAYO 2014	NLPZ mogą zmniejszyć ból i stan zapalny. LMPCh (metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna) mogą spowolnić progresję ŁZS i zapobiec trwałym uszkodzeniom stawów i innych tkanek. Leki immunosupresyjne (azatiopryna, cyklosporyna) hamują układ odpornościowy, który w ŁZS jest rozregulowany. Inhibitory TNF-α (etanercept, infliksymab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol) mogą zmniejszyć ból, poranną sztywność i nadwrażliwość lub obrzęk stawów.	+
Brazylia	Brazilian Society of Rheumatology 2013	1. Wstrzyknięcia dostawowe kortykosteroidów mogą stanowić opcję terapeutyczną w przypadku zajęcia jednego lub niewielu stawów. Układowe stosowanie kortykosteroidów nie jest zalecane ze względu na brak dowodów dotyczących ich skuteczności, ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych oraz nawrotu łuszczycy skóry po odstawieniu. 2. Leczenie NLPZ stanowi opcję terapeutyczną w krótkotrwałym leczeniu objawowym ŁZS. 3. Skuteczność metotreksatu w leczeniu ŁZS jest kontrowersyjna. Mimo, że lek ten jest czasem stosowany w połączeniu z NLPZ, jego stosowanie powinno być starannie monitorowane ze względu na hepatotoksyczność. Cyklosporyna jest skuteczna w leczeniu ŁZS, a skuteczność może być zwiększona przy włączeniu adalimumabu. Leflunomid może być stosowany w leczeniu ŁZS, ale wymagana jest obserwacja ze względu na hepatotoksyczność. Sulfasalazyna, może być stosowana w leczeniu bólu. 4. Leczenie inhibitorami TNF-α (infliksymab, etanercept, adalimumab, golimumab) jest wskazane u dorosłych pacjentów, którzy mieli objawy ŁZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (co najmniej trzy spuchnięte i bolesne stawy) przez okres dłuższy niż sześć miesięcy, oraz u pacjentów z przewlekłą łuszczycą plackowatą lub łuszczycą w wywiadzie oraz niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją NLPZ lub LMPCh w ciągu trzech miesięcy, w połączeniu z metotreksatem, lub nie. <u>Nie obserwuje się różnic w skuteczności i bezpieczeństwie pomiędzy inh bitorami TNF-α (infliksymab, etanercept, adalimumab, golimumab) w szczególności względem ACR20, PsARC, i HAQ. Zmiana leku z grupy inhibitorów TNF na inny lek z tej samej grupy, ze względu na działania niepożądane, może przynieść korzyści kliniczne. Leczenie inhibitorami TNF-α przez okres 6 lat wskazuje na osiągnięcie stabilności efektów i bezpieczeństwa leczenia po roku terapii.</u> 5. Połączenie inhibitorów TNF-α z LMPCh nie przynosi większych korzyści klinicznych niż zastosowanie inhibitorów TNF-α w monoterapii.	-
Europa	EULAR 2012	<u>Zalecenia:</u> 1. U chorych na ŁZS można stosować NLPZ w celu złagodzenia zmian i objawów ze strony narządu ruchu. 2. U chorych z aktywną chorobą (szczególnie u tych z wieloma obrzękniętymi stawami, uszkodzeniami strukturalnymi w obecności zapalenia, dużym OB/CRP i/lub klinicznie istotnymi objawami pozastawowymi) należy rozważyć już we wczesnym okresie leczenia za pomocą LMPCh, takimi jak MTX, SSZ, leflunomid. 3. U chorych z aktywnym ŁZS i istotną klinicznie łuszczycą powinny być preferowane leki równocześnie zmniejszające objawy łuszczycy, takie jak MTX. 4. Miejscowe iniekcje GKS powinny być traktowane jako leczenie wspomagające w ŁZS; GKS podawane ogólnie mogą być stosowane z zachowaniem ostrożności w najmniejszej skutecznej dawce. 5. U chorych z aktywnym zapaleniem stawów i nieadekwatną odpowiedzią na co najmniej jeden syntetyczny LMPCh np. MTX, powinno być rozpoczęte leczenie inhibitorem TNF-α. 6. U chorych z aktywnym zapaleniem przyczepów ścięgniastych i/lub <i>dactylitis</i> i nieadekwatną odpowiedzią na leczenie NLPZ lub miejscowe wstrzyknięcia GKS można rozważyć leczenie inhibitorem TNF-α. 7. U chorych z dominującą postacią osiową choroby o dużej aktywności i gdy nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na leczenie NLPZ, należy rozważyć leczenie inhibitorem TNF-α. 8. Stosowanie inh bitorów TNF może być także wyjątkowo rozważone u chorych z dużą aktywnością choroby (szczególnie u tych z dużą liczbą obrzękniętych stawów, uszkodzeniami strukturalnymi w obecności zapalenia, dużym OB/CRP i/lub klinicznie istotnymi objawami pozastawowymi, szczególnie znacznym zajęciem skóry) uprzednio nieleczonych LMPCh. 9. U chorych, którzy nie zareagowali adekwatnie na leczenie jednym inhibitorem TNF-α, powinno się rozważyć zamianę na inny inhibitor TNF-α.	-

		<p>10. Dostosowując leczenie, obok aktywności choroby, należy wziąć pod uwagę także inne aspekty, takie jak współistniejące schorzenia czy kwestie związane z bezpieczeństwem.</p> <p><u>Fazy leczenia ŁZS:</u></p> <p>Faza 1. Jeśli rozpoznano aktywne ŁZS, rozpocząć leczenie NLPZ i ewentualnie miejscowo stosować iniekcje GKS. Jeśli nie osiągnięto małej aktywności choroby po 3–6 miesiącach leczenia, przejść do fazy drugiej. Jeśli występują czynniki złego rokowania (ze zmianami skórными lub bez nich), przejść od razu do fazy drugiej. Jeśli nasilone są zmiany skórne, należy skorzystać z pomocy dermatologa (dotyczy to wszystkich faz leczenia)</p> <p>Faza 2. Przejdź do niej, gdy brak jest skuteczności lub wystąpią działania niepożądane leków stosowanych w fazie pierwszej, podać MTX we właściwej dawce. W przypadku przeciwwskazań do stosowania MTX podać leflunomid lub SSZ, lub ewentualnie cyklosporynę A. Jeśli osiągnięto małą aktywność choroby po 3–6 miesiącach, leczenie kontynuować; jeśli nie – przejść do fazy trzeciej. Jeśli dominuje postać osiowa choroby lub ciężkie zapalenie przyczepów ścięgniastych, przejść bezpośrednio do fazy trzeciej</p> <p>Faza 3. Przejdź do niej, gdy nie osiągnięto zamierzonej poprawy lub wystąpi toksyczność leków stosowanych w fazie drugiej jeśli u chorego występują czynniki złego rokowania, przejść do leczenia inhibitorem TNF-α (z syntetycznym LMPCh lub bez niego). Jeśli nie wystąpią czynniki złego rokowania, rozpocząć leczenie drugim syntetycznym LMPCh lub leczenie skojarzone nimi; jeśli osiągnięto małą aktywność choroby w ciągu 3–6 miesięcy, leczenie kontynuować; jeśli celu nie osiągnięto – dodać inhibitor TNF-α. Jeśli dominują objawy osiowe i ciężkie zapalenie przyczepów ścięgniastych, przejść do leczenia inhibitorem TNF-α</p> <p>Faza 4. Przejdź do niej, gdy nie osiągnięto poprawy lub wystąpi toksyczność leków stosowanych w fazie trzeciej. Zamienić nieskuteczny inhibitor TNF na inny (z syntetycznym LMPCh lub bez niego). Jeśli nie osiągnięto efektu po 3–6 miesiącach, zamienić na kolejny inhibitor TNF (z syntetycznym LMPCh lub bez niego)</p> <p>(Tłumaczenie: <i>Stanisławska-Biernat E., Świerkot J., Tlustochowicz W.: Spondyloartropatie: zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii dotyczące diagnostyki i leczenia chorób reumatycznych. Reumatologia, 2012; 2: 93-102</i>)</p>	
--	--	--	--

<p>Wielka Brytania</p>	<p>BSR 2012</p>	<p>Algorytm postępowania w ŁZS (obwodowych):</p> <pre> graph TD A["NLPZ i/lub miejscowe, dostawowe steroidy"] --> B["odpowiedź"] A --> C["1.LMPCh"] C --> D["2.LMPCh"] D --> E["Inhibitor TNFα w pierwszej linii leczenia"] E --> F["Inhibitor TNFα w drugiej linii leczenia"] E --> G["odpowiedź"] F --> H["odpowiedź"] subgraph SideBox [Niekorzystne czynniki rokownicze (5+ spuchnięte stawy, podwyższony poziom CRP, strukturalne uszkodzenie stawów spowodowane chorobą, wcześniejsze stosowanie systemowych kortykosteroidów)] I[" "] end I --> E </pre> <p>Rekomendacje dotyczące stosowania inhibitorów TNFα w ŁZS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapię inhibitorami TNFα należy rozważyć u pacjentów z aktywnym zapaleniem stawów (co najmniej 3 bolesne i 3 spuchnięte stawy), u których zawiodło leczenie co najmniej dwoma konwencjonalnymi LMPCh (brak tolerancji LMPCh lub aktywna choroba pomimo co najmniej 12 tygodni leczenia konwencjonalnymi LMPCh np. leflunomidem, MTX, SSZ, cyklosporyną w docelowych dawkach terapeutycznych). Terapia inhibitorami TNF-α może być rozważana u pacjentów, u których zawiodło leczenie tylko jednym LMPCh, zwłaszcza gdy istnieją dowody na obecność niekorzystnych czynników rokowniczych (5 lub więcej opuchniętych stawów, z podwyższonym poziomem CRP utrzymującym się dłużej niż 3 miesiące, i/lub strukturalne uszkodzenie stawów związane z chorobą, i/lub wcześniejsze stosowanie systemowych kortykosteroidów). (GRADE A) • Wszystkie zarejestrowane terapie anti-TNF-α są zalecane do stosowania u pacjentów kwalifikujących się do leczenia, wybór terapii należy pozostawić lekarzowi prowadzącemu przy uwzględnieniu współwystępujących problemów medycznych, preferencji pacjenta i opłacalności terapii. Zgodnie z wytycznymi British Association of Dermatology (BAD), w przypadku pacjentów wymagających szybkiej kontroli łuszczyca skóry, preferowane jest stosowanie przeciwciała monoklonalnego anti-TNF-α. (GRADE A) • Terapię anti-TNF-α należy kontynuować u pacjentów, którzy odpowiedzieli po trzech miesiącach leczenia. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie, należy rozważyć kolejne 12 tyg. leczenia, jeśli nie nastąpiła częściowa odpowiedź (nieznaczna poprawa w ocenie opuchniętych i bolesnych stawów oraz brak pogorszenia w ocenie ogólnej pacjenta lub lekarza mierzonej za pomocą PsARC), a następnie kontynuację leczenia, jeżeli nastąpiła całkowita odpowiedź w porównaniu do wartości wyjściowych. (GRADE B) • Terapię anti-TNF-α należy rozważyć u pacjentów z ciężkim, przewlekłym zapaleniem kilkustawowym (mniej niż 3 bolesne / 3 spuchnięte stawy), które ma istotny, widoczny wpływ na samopoczucie i u których zawiodło leczenie co najmniej dwoma tradycyjnymi LMPCh i odpowiednie leczenie dostawowe. (GRADE C) • U pacjentów z aktywnym osiowym ŁZS należy rozważyć terapię anti-TNF-α zgodnie z zaleceniami BSR w wytycznych dla ZZSK. (GRADE A) • W przypadku niepowodzenia terapii anti-TNF-α z powodu braku skuteczności lub wystąpienia działań niepożądanych, należy rozważyć alternatywne leczenie anti-TNF-α oraz ocenę odpowiedzi na leczenie jak w przypadku pierwszego leku anti-TNF-α. Należy rozpatrzyć ewentualne konsekwencje w zakresie kontroli choroby skóry, w razie potrzeby wspólnie z dermatologiem. (GRADE B).
-------------------------------	------------------------	---

USA	AAD 2011	<p>Łagodne postacię ŁZS są często skutecznie leczone NLPZ. Po 2-3 miesiącach leczenia NLPZ, w przypadku gdy nie daje ono oczekiwanych rezultatów, można rozważyć leczenie MTX.</p> <p>W przypadku umiarkowanych i ciężkich postaci ŁZS leczenie rozpoczyna się wprowadzając MTX, inhibitory TNF-α lub oba te leki jednocześnie. Terapia często rozpoczyna się podawaniem MTX ze względu na jego dużo niższy koszt. Korzyści kliniczne może również przynieść podawanie MTX w skojarzeniu z cyklosporyną. Etanercept, inflixymab, adalimumab, golimumab i ustekinumab wykazują podobną skuteczność w leczeniu ŁZS.</p>	-
Szkocja	SIGN 2010	<p>– NLPZ – zalecane do krótkotrwałego łagodzenia objawów ŁZS, gdy brak przeciwwskazań</p> <p>– kortykosteroidy – zalecane jest rozsądne stosowanie kortykosteroidów podawanych dostawowo w leczeniu przewlekłego zapalenia błony maziowej, szczególnie w zapaleniu jedno- lub kilkustawowym, lub jako leczenie pomostowe podczas oczekiwania na efekty terapii systemowej.</p> <p>– LMPCh</p> <ul style="list-style-type: none"> • leflunomid – zalecany w leczeniu obwodowego ŁZS • sulfasalazyna – należy rozważyć jako leczenie alternatywne w obwodowym ŁZS • metotreksat – należy rozważyć w leczeniu ŁZS <p>– inhibitory TNF-α :</p> <p>Adalimumab, etanercept lub inflixymab są zalecane w leczeniu aktywnego łuszczykowego zapalenia stawów u pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają nietolerancję lub przeciwwskazania do co najmniej dwóch LMPCh. Stosowanie terapii biologicznych w ŁZS powinno być zgodne z wytycznymi BSR.</p>	-
Międzynarodowe/Hiszpania	GRAPPA 2009/SSR (ESPOGUIA) 2010	<p>ŁZS obwodowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • łagodne: NLPZ – kontrola objawów stawowych, nie skórnych • nieokreślone: dostawowe wstrzyknięcie glikokortykoidów – przewlekłe zapalenie stawów • umiarkowane i ciężkie: <ul style="list-style-type: none"> – LMPCh: SSZ, leflunomid, MTX, cyklosporyna – inhibitory TNF-α <p>LMPCh można rozważyć w łagodnej postaci choroby, jeśli pacjent nie reaguje na NLPZ lub dostawowe steroidy.</p> <p>Stosowanie inhibitorów TNF-α należy rozważyć u pacjentów, u których zawiodło leczenie co najmniej jednym LMPCh. Trzy obecnie dostępne inhibitory TNF-α (etanercept, inflixymab, adalimumab) są równie skuteczne w leczeniu obwodowego zapalenia stawów oraz w hamowaniu progresji radiologicznej. U pacjentów ze złym rokowaniem, należy rozważyć leczenie za pomocą inhibitorów TNF-α, nawet gdy nie zawiodło leczenie tradycyjnymi LMPCh.</p>	-

Interwencje stosowane w ocenianym wskazaniu w opinii ekspertów klinicznych

W trakcie postępowanie wystąpiono łącznie do 8 ekspertów klinicznych. Uzyskano 5 stanowisk, jeden z ekspertów poinformował o rezygnacji ze stanowiska konsultanta wojewódzkiego i nie przekazał stanowiska.

Tabela 7. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
płk prof. dr hab. n. med. Witold Tlustochowicz	Adalimumab około 500 chorych Etanercept około 200 chorych Infliximab około 30 chorych Golimumab około 50 chorych	Jedna z technologii stosowanych obecnie w Polsce (etanercept, adalimumab, golimumab, infliksymab)	Ceny leków są w Polsce utajnione stąd nie wiem który z nich jest najtańszy. Prawdopodobnie najtańszy jest infliksimab biopodobny z szacunkową ceną za roczne leczenie jednego chorego około 30 tys zł (w dawce 5 mg/kg.c.c.). W Anglii cena wszystkich preparatów anty TNF wynosi około 9 tys funtów za roczne leczenie jednego chorego.	Leki równoważne, żaden nie wykazuje się większą skutecznością w leczeniu zapalenia stawów. Etanercept ma słabsze i wolniejsze działanie na zmiany skórne które nie są przedmiotem obecnego programu.	Jeden z leków anty TNF bez preferencji któregośkolwiek preparatu.
dr n. med. Bogdan Batko	NLPZ 90%, GKS miejscowo (w ograniczonej postaci choroby), syntetycznym lekiem modyfikującym przebieg choroby (sLMPCh) pierwszego wyboru jest metotreksat 80%, inne sLMPCh: sulfasalazyna 60%, cyklosporyna 60-70%, leflunomid 10-15% - brak refundacji (oszacowanie własne). Inhibitory TNF α (refundowane w ramach programu lekowego: etanercept, adalimumab, golimumab, infliksymab i preparaty biopodobne). Zgodnie z protokołem Nr 70 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych w dniu 26 listopada 2014 roku w programach lekowych odnotowano 978 pacjentów z ŁZS (w remisji: 93, status zawieszony: 68, zakończyło leczenie: 21)	Jeśli certolizumab zostanie objęty refundacją może częściowo zastąpić stosowanie innych leków z grupy inhibitorów TNF alfa.	NLPZ i metotreksat podawany doustnie.	Leczenie choroby zależy od postaci klinicznej, aktywności choroby, stopnia zajęcia narządów wewnętrznych i chorób współistniejących. W przypadku niepowodzenia terapii (NLPZ dla postaci osiowej, dwóch DMARDS, w tym MTX dla postaci ŁZS z dominującym zajęciem stawów obwodowych) wykazano skuteczność leków neutralizujących TNF α . Poszczególne preparaty z grupy inhibitorów TNF- α (etanercept, adalimumab, infliksymab, certolizumab i golimumab) mają porównywalną efektywność, brak jest jednak bezpośrednich porównań	Zgodnie z rekomendacjami EULAR zaleca się stosowanie inhibitorów TNF- α u chorych z nieadekwatną odpowiedzią na leczenie konwencjonalne.
prof. dr hab. n. med. Maria Majdan	Zalecenia EULAR dotyczą leczenia ŁZS różnymi lekami od NLPZ- leczonych około 70% chorych, glukokortykoidów (20% leczonych) przez syntetyczne po biologiczne LMPCH. Utworzono 10 zaleceń postępowania w ŁZS ze stosowaniem leków	Lek jest uzupełnieniem puli dostępnych leków i nie będzie zastępować leczenia prowadzonego według zaleceń	Najtańsze technologie to NLPZ oraz metotreksat	W leczeniu ŁZS do najskuteczniejszych technologii w postaci obwodowej należy metotreksat i inhibitory TNF α w postaci osiowej NLPZ	Aktualne wytyczne postępowania w ŁZS zostały zaproponowane przez EULAR w 2012 roku. Jako biologiczne LMPCH są wymieniane w aktualnych zaleceniach leczenia ŁZS tylko


Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistości praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	wymienionych leków do leczenia stawowych i pozastawowych manifestacji choroby. Jako biologiczne LMPCH są wymieniane w aktualnych zaleceniach leczenia ŁZS tylko inhibitory TNF: etanercept- 20% leczonych lekami biologicznymi; adalimumab 20%; infliksymab 25 %; golimumab 15%. W razie nieskuteczności jednego inhibitora TNF w zaleceniach bierze się pod uwagę zmianę na drugi lek z tej grupy. Leczenie inhibitorami TNF jest zalecane w aktywnych, niereagujących na syntetyczne LMPCH postaciach choroby. Bez wcześniejszego leczenia syntetycznymi LMPCH (metotreksat (30%), sulfasalazyna (20%), leflunomid (10%) w wybranych przypadkach cyklosporyna A) zaleca się możliwość stosowania inhibitorów TNF w postaci osiowej ŁZS, oraz w postaciach z aktywnym zapaleniem palców (dactylitis) oraz przyczepów ścięgniastych.	rekomendacji. Może w przypadku postaci zapalenia przyczepów ścięgniastych w łuszczycy zastąpić brak efektywnego leczenia		i inhibitory TNF	inhibitory TNF. W razie nieskuteczności jednego inhibitora TNF w zaleceniach bierze się pod uwagę zmianę na drugi lek z tej grupy leków biologicznych. Leczenie inhibitorami TNF jest zalecane w aktywnych, niereagujących na syntetyczne LMPCH postaciach choroby. Bez wcześniejszego leczenia syntetycznymi LMPCH (metotreksat, sulfasalazyna, leflunomid w wybranych przypadkach cyklosporyna A) zaleca się możliwość stosowania inhibitorów TNF w postaci osiowej ŁZS, oraz w postaciach z aktywnym zapaleniem palców oraz przyczepów ścięgniastych. Zalecenia międzynarodowej grupy roboczej w ZZSK i ŁZS definiują jako cel leczenia zapalnych spondyloartropatii zarówno osiowych jak i obwodowych osiągnięcie remisji choroby lub jej niskiej aktywności.
	NLPZ (20-50%), glukokortykosteroidy (20-40%), metotreksat (60-80%), cyklosporyna (10-20%), leflunomid (10%, lek nie jest refundowany, choć jest zarejestrowany w leczeniu ŁZS), sulfasalazyna (30-40%), inhibitory TNF (adalimumab, etanercept, golimumab, infliximab, dokładne dane liczby chorych leczonych biologicznie są w dyspozycji Zespołu Koordynacyjnego)	Będzie uzupełnieniem dotychczas podawanych inhibitorów TNF, a nie zastąpi, gdyż reakcja na dany lek jest bardzo indywidualna	Nie znam aktualnych cen dokładnych, w tym inhibitorów TNF, wiedza znana NFZ	Wszystkie inhibitory TNF są podobnie skuteczne, choć niekiedy powinny być niektóre z nich preferowane w zależności od takich czynników jak współistnienie uveitis, choroby Crohna czy zagrożenia infekcją swoistą Nie było badań "head to head"	Rekomendacje EULAR z 2012 roku

Tabela 8. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Oznaczenie programu lekowego
Kategoria dostępności refundacyjnej: leki stosowane w ramach programu lekowego								
Adalimumabum	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. (+2 gaz ki)	5909990005055	1050.1, blokery TNF - adalimumab	4155,84	4363,63	4363,63	B.35.; B.33.; B.36.; B.32.; B.47.
Etanerceptum	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-strz. (+8gazik.z a koh.)	5909990618255	1050.2, blokery TNF - etanercept	3996	4195,8	4195,8	B.35.; B.33.; B.36.; B.47.
	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz. (+8gaz k.z alkoh.)	5909990712755		3996	4195,8	4195,8	B.35.; B.33.; B.36.; B.47.
	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz.+ 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	5909990777938		1998	2097,9	2097,9	B.35.; B.33.; B.36.; B.47.
Golimumabum	Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	1 wstrzykiwacz	5909990717187	1050.4, blokery TNF - golimumab	3696,84	3881,68	3881,68	B.35.; B.33.; B.36.
	Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	1 ampułko-strzykawka	5909990717200		3696,84	3881,68	3881,68	B.35.; B.33.; B.36.
Infliximabum	Inflectra, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991078881	1050.3, blokery TNF - infliksimab	1584,36	1663,58	1508,22	B.35.; B.33.; B.36.; B.32.; B.55.
	Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g	1 fiol.a 20 ml	5909990900114		2113,8	2219,49	1508,22	B.35.; B.33.; B.36.; B.32.; B.55.
	Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991086305		1436,4	1508,22	1508,22	B.35.; B.33.; B.36.; B.32.; B.55.

B.32. – LECZENIE CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO - CROHNA (chLC) (ICD-10 K 50)

B.33. – LECZENIE REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW I MŁODZIEŃCZEGO IDIOPATYCZNEGO ZAPALENIA STAWÓW O PRZEBIEGU AGRESYWNYM (ICD-10 M 05, M 06, M 08)

B.35. – LECZENIE ŁUSZCZYKOWEGO ZAPALENIA STAWÓW O PRZEBIEGU AGRESYWNYM (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)

B.36. – LECZENIE INHIBITORAMI TNF ALFA ŚWIADCZENIOBIORCÓW Z CIĘŻKĄ, AKTYWNĄ POSTACIĄ ZESZTYWNIĄJĄCEGO ZAPALENIA STAWÓW KRĘGOSŁUPA (ZZSK) (ICD-10 M 45)

B.47. – LECZENIE CIĘŻKIEJ POSTACI ŁUSZCZYCY PŁACKOWATEJ (ICD-10 L 40.0)

B.55. – INDUKCJA REMISJI WRZODZIEJĄCEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO (WZJG) (ICD-10 K51)

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab	Status refundacyjny w Polsce	Brak uwag.
ustekimumab	Wskazanie w leczeniu ŁZS	Technologia medyczna nie refundowana w Polsce.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W toku wyszukiwania nie odnaleziono żadnej pracy dotyczącej certolizumabu pegol, która miałaby charakter przeglądu systematycznego i dotyczyłaby zastosowania leku w ŁZS.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W analizie klinicznej (AKL) wnioskodawcy przeprowadzono systematyczne poszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA), metaanaliz oraz przeglądów systematycznych dostępnych w bazach:

- EMBASE,
- Medline (PubMed),
- The Cochrane Library.

Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- Center for Reviews and Dissemination,
- strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov>.

W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczono przedziału czasowego.

Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych to 30.10.2013. Wykonano aktualizację przeszukiwania w dniu 05.02.2014 włączając 1 dodatkowe badanie.

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

W poniższej tabeli zestawiono kryteria włączenia oraz wykluczenia badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Ponieważ w trakcie wyszukiwania odnaleziono jedynie badanie bezpośrednio porównujące certolizumab pegol z placebo, dokonano porównań pośrednich dla innych leków stosowanych w leczeniu agresywnej postaci ŁZS.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja dla wszystkich wyszukiwań	dorośli pacjenci (wiek \geq 18 lat) z łuszczycowym zapaleniem stawów.	Nie podano
Interwencja	certolizumab pegol stosowany 2 razy w tygodniu w dawce 200 mg lub 400 mg co cztery tygodnie.	dawkowanie niezgodne z ChPL
Komparatory	adalimumab; etanercept; infl ksymb; golimumab; ustekinumab; placebo na użytek porównania pośredniego.	dawkowanie niezgodne z ChPL
Punkty końcowe	W zakresie skuteczności: ocena odpowiedzi PsARC; liczba opuchniętych stawów – SJC66; liczba bolesnych stawów – TJC68; ocena bólu w skali VAS; ocena za pomocą kwestionariusza HAQ; ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36; ocena zmęczenia za pomocą kwestionariusza FACIT; ocena stanu zapalnego – OB, CRP; ocena odpowiedzi ACR20, ACR50, ACR70; ocena odpowiedzi PASI; ocena aktywności choroby na skali DAS; ocena odpowiedzi EULAR. W zakresie bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane ogółem; zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; poważne zdarzenia niepożądane;	Nie podano
Typ badań	prospektywne, kontrolowane (otwarte lub z pojedynczą bądź podwójnie ślepą próbą) badania kliniczne z randomizacją.	Badania nieopublikowane w formie pełnego tekstu (dostępne jedynie jako abstrakt konferencyjny albo w postaci wyników opublikowanych jedynie na stronie clinicaltrials.gov). Badania bez randomizacji lub z pseudorandomizacją. Badania niekontrolowane. Badania na zdrowych ochotnikach lub w populacji pacjentów z innym wskazaniem. Subanalizy badań klinicznych.

Zaproponowany schemat PICO jest szerszy niż zawarty we wnioskowanym wskazaniu.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W toku przeszukiwań baz danych autorzy analiz wnioskodawcy zidentyfikowali 1 badanie porównujące skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania CZP z placebo wśród pacjentów z ŁZS oraz 9 badań oceniających skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania komparatorów w porównaniu z placebo.

Do przeglądu wnioskodawcy włączono następujące badania: RAPID-PsA, Genovese 2007, ADEPT, Mease 2000, Mease 2004, GO-REVEAL, IMPACT, IMPACT 2, PSUMMIT 1, PSUMMIT 2. Poniżej wymieniono publikacje włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 11. Badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

	Nazwa badania	Publikacje
Certolizumab vs placebo	<u>RAPID-PsA</u>	<ol style="list-style-type: none"> 1.Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, Wollenhaupt J, Khraishi M, Kielar D, Woltering F, Stach C, Hoepken B, Arledge T, van der Heijde D. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomized placebo-controlled study (RAPID-PsA). <i>Ann Rheum Dis.</i> 2013 Oct 16. 2.van der Heijde D, Fleischmann R, Wollenhaupt J, Deodhar A, Kielar D, Woltering F, Stach C, Hoepken B, Arledge T, Mease PJ. Effect of different imputation approaches on the evaluation of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis: results of the RAPID-PsA 24-week phase III double-blind randomised placebo-controlled study of certolizumab pegol. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2013 Oct 15. 3.Gladman D, Fleishmann R, Coteur G, Woltering F, Mease PJ. Effect of Certolizumab Pegol on Multiple Facets of Psoriatic Arthritis as Reported by Patients: 24-Week Patient-Reported Outcome Results of the RAPID-PsA Study. 'Accepted Article', <i>Arthritis Care & Research</i> DOI 10.1002/acr.22256.
Adalimumab vs placebo	<u>Genovese 2007</u>	1.Genovese MC, Mease PJ, Thomson GT, Kivitz AJ, Perdok RJ, Weinberg MA, Medich J, Sasso EH; M02-570 Study Group. Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. <i>J Rheumatol.</i> 2007 May;34(5):1040-50. Epub 2007 Apr 15. Erratum in: <i>J Rheumatol.</i> 2007 Jun;34(6):1439.
	<u>ADEPT</u>	<ol style="list-style-type: none"> 1.Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT, Choy EH, Sharp JT, Ory PA, Perdok RJ,Sasso EH. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. <i>Arthritis Rheum.</i> 2007 Feb;56(2):476-88. 2.Gladman DD, Mease PJ, Cifaldi MA, Perdok RJ, Sasso E, Medich J. Adalimumab improves joint-related and skin-related functional impairment in patients with psoriatic arthritis: patient-reported outcomes of the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2007 Feb;66(2):163-8. 3.Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH, Sharp JT, Ory PA, Perdok RJ, Weinberg MA; Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial Study Group. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. <i>Arthritis Rheum.</i> 2005 Oct;52(10):3279-89. 4.Mease PJ, Ory P, Sharp JT, Ritchlin CT, Van den Bosch F, Wellborne F, Birbara C, Thomson GT, Perdok RJ, Medich J, Wong RL, Gladman DD. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). <i>Ann Rheum Dis.</i> 2009 May;68(5):702-9. 5.Gladman D.D. Mease P.J. Choy E.H.S. Ritchlin C.T. Perdok R.J. Sasso E.H. Risk factors for radiographic progression in psoriatic arthritis: Subanalysis of the randomized controlled trial ADEPT. <i>Arthritis Research and Therapy</i> (2010) 12:3 Article Number: R113.
Etanercept vs placebo	<u>Mease 2000</u>	<ol style="list-style-type: none"> 1.Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. <i>Lancet.</i> 2000 Jul 29;356(9227):385-90. 2.Mease P., Psoriatic arthritis: The role of TNF inhibition and the effect of its inhibition with etanercept, <i>Clinical and Experimental Rheumatology</i> (2002) 20:6 SUPPL. 28 (S-116-S-121). 3.Fransen J, Antoni C, Mease PJ, Uter W, Kavanaugh A, Kalden JR, Van Riel PL. Performance of response criteria for assessing peripheral arthritis in patients with psoriatic arthritis: analysis of data from randomised controlled trials of two tumour necrosis factor inhibitors. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2006 Oct;65(10):1373-8 4.Mease PJ. Cytokine blockers in psoriatic arthritis. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2001 Nov;60 Suppl 3:iii37-40.

	Nazwa badania	Publikacje
	<u>Mease 2004</u>	<p>1.Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, Salonen D, Rubenstein J, Sharp JT, Dunn M, Tsuji W. Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. J Rheumatol. 2006 Apr;33(4):712-21.</p> <p>2.Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, Salonen D, Rubenstein J, Sharp JT, Tsuji W. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. Arthritis Rheum. 2004 Jul;50(7):2264-72.</p> <p>3.Mease PJ, Woolley JM, Bitman B, Wang BC, Globe DR, Singh A. Minimally important difference of Health Assessment Questionnaire in psoriatic arthritis: relating thresholds of improvement in functional ability to patient-rated importance and satisfaction. J Rheumatol. 2011 Nov;38(11):2461-5. Epub 2011 Sep 1.</p> <p>4.Mease P.J. Woolley J.M. Singh A. Tsuji W. Dunn M. Chiou C.-F. Patient-reported outcomes in a randomized trial of etanercept in psoriatic arthritis. Journal of Rheumatology (2010) 37:6 (1221-1227).</p>
Infliximab vs placebo	<u>IMPACT</u>	<p>1.Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, Furst DE, Molitor J, Keystone E, Gladman D, Manger B, Wassenberg S, Weier R, Wallace DJ, Weisman MH, Kalden JR, Smolen J. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). Arthritis Rheum. 2005 Apr;52(4):1227-36.</p> <p>2.Kavanaugh A, Antoni CE, Gladman D, Wassenberg S, Zhou B, Beutler A, Keenan G, Burmester G, Furst DE, Weisman MH, Kalden JR, Smolen J, van der Heijde D. The Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT): results of radiographic analyses after 1 year. Ann Rheum Dis. 2006 Aug;65(8):1038-43.</p> <p>3.Antoni CE, Kavanaugh A, van der Heijde D, Beutler A, Keenan G, Zhou B, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, Furst DE, Molitor J, Keystone E, Gladman DD, Manger B, Wassenberg S, Weier R, Wallace DJ, Weisman MH, Kalden JR, Smolen JS. Two-year efficacy and safety of infliximab treatment in patients with active psoriatic arthritis: findings of the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). J Rheumatol. 2008 May;35(5):869-76.</p>
	<u>IMPACT 2</u>	<p>1.Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, Zhou B, Dooley LT, Kavanaugh A; IMPACT 2 Trial Investigators. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. Ann Rheum Dis. 2005 Aug;64(8):1150-7.</p> <p>2.Kavanaugh A, Antoni C, Krueger GG, Yan S, Bala M, Dooley LT, Beutler A, Guzzo C, Gladman D. Infliximab improves health related quality of life and physical function in patients with psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2006 Apr;65(4):471- 7.</p> <p>3.Kavanaugh A, Krueger GG, Beutler A, Guzzo C, Zhou B, Dooley LT, Mease PJ, Gladman DD, de Vlam K, Geusens PP, Birbara C, Halter DG, Antoni C; IMPACT 2 Study Group. Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial. Ann Rheum Dis. 2007 Apr;66(4):498-505.</p> <p>4.van der Heijde D, Kavanaugh A, Gladman DD, Antoni C, Krueger GG, Guzzo C, Zhou B, Dooley LT, de Vlam K, Geusens P, Birbara C, Halter D, Beutler A. Infliximab inhibits progression of radiographic damage in patients with active psoriatic arthritis through one year of treatment: Results from the induction and maintenance psoriatic arthritis clinical trial 2. Arthritis Rheum. 2007 Aug;56(8):2698-707.</p>

	Nazwa badania	Publikacje
Golimumab vs placebo	<u>GO-REVEAL</u>	1.Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, Papp K, Zrubek J, Mudivarthy S, Mack M, Visvanathan S, Beutler A. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. <i>Arthritis Rheum.</i> 2009 Apr;60(4):976-86.
		2.Kavanaugh A, van der Heijde D, McInnes IB, Mease P, Krueger GG, Gladman DD, Gómez-Reino J, Papp K, Baratlle A, Xu W, Mudivarthy S, Mack M, Rahman MU, Xu Z, Zrubek J, Beutler A. Golimumab in psoriatic arthritis: One-year clinical efficacy, radiographic, and safety results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial. <i>Arthritis Rheum.</i> 2012 Aug;64(8):2504-17.
		3.Kavanaugh A, Mease P. Treatment of Psoriatic Arthritis with Tumor Necrosis Factor Inhibitors: Longer-term Outcomes Including Enthesitis and Dactylitis with Golimumab Treatment in the Longterm Extension of a Randomized, Placebo-controlled Study (GO-REVEAL). <i>J Rheumatol Suppl.</i> 2012 Jul;89:90-3.
		4.Kavanaugh A, McInnes IB, Krueger GG, Gladman D, Beutler A, Gathany T, Mack M, Tandon N, Han C, Mease P. Patient-Reported Outcomes and the Association With Clinical Response in Patients With Active Psoriatic Arthritis Treated With Golimumab: Findings Through 2 Years of a Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. <i>Arthritis Care Res (Hoboken).</i> 2013 Oct;65(10):1666-73.
		5.Kavanaugh A, McInnes IB, Mease PJ, Krueger GG, Gladman DD, van der Heijde D, Mudivarthy S, Xu W, Mack M, Xu Z, Beutler A. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 2 years of golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of the randomised, placebo-controlled GO-REVEAL study. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2013 Nov 1;72(11):1777-85.
		6.Wagner CL, Visvanathan S, Elashoff M, McInnes IB, Mease PJ, Krueger GG, Murphy FT, Papp K, Gomez-Reino JJ, Mack M, Beutler A, Gladman D, Kavanaugh A. Markers of inflammation and bone remodelling associated with improvement in clinical response measures in psoriatic arthritis patients treated with golimumab. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2013 Jan;72(1):83-8.
Ustekinumab vs placebo	<u>PSUMMIT 1</u>	1.McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, Brodmerkel C, Li S, Wang Y, Mendelsohn AM, Doyle MK; PSUMMIT 1 Study Group. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. <i>Lancet.</i> 2013 Aug 31;382(9894):780-9.
	<u>PSUMMIT 2</u>	1.Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, McInnes IB, Puig L, Li S et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebocontrolled, randomised PSUMMIT 2 trial. <i>Ann Rheum Dis</i> , opublikowano 30 stycznia 2014 jako 10.1136/annrheumdis-2013-204655.

W niniejszej AWA zostaną opisane badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, które najbardziej odpowiadały wnioskowanej interwencji i populacji tj. RAPID-PsA, Genovese 2007, ADEPT, Mease 2000, Mease 2004, GO-REVEAL, IMPACT i IMPACT 2. W badaniach ADEPT, Mease 2000 i Mease 2004 wcześniejsze przyjmowanie LMPCh nie było kryterium włączenia, jednak ze względu na fakt, że pacjenci uczestniczący w tych badaniach przyjmowali średnio ≥ 1 LMPCh uznano populację uczestniczącą w badaniu za zbliżoną do wnioskowanej (jednym z kryteriów kwalifikacji do programu lekowego jest wcześniejsze przyjmowanie ≥ 2 LMPCh). W niniejszej AWA nie opisano natomiast badań PSUMMIT 1 i PSUMMIT 2 dotyczących porównania ustekinumabu z placebo. Ustekinumab jest lekiem zarejestrowanym w leczeniu ŁZS, nie jest on jednak refundowany w Polsce, nie otrzymał on również pozytywnej rekomendacji Rady Przejrzystości w leczeniu ŁZS, a jedynie w leczeniu łuszczycy. Szczegóły dotyczące porównań z tym komparatorem znajdują się w analizie skuteczności klinicznej przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny w rozdziałach 5.2.5 *Ustekinumab vs placebo* oraz 5.7 *Certolizumab vs ustekinumab – porównanie pośrednie*.

Tabela 12. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego dla certolizumabu pegol wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Komparatory	Populacja	Punkty końcowe
RAPID-PsA NCT01087788 <u>Źródło finansowania:</u> UCB Pharma	Wieloośrodkowe (92), międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnej ślepej próby Okres obserwacji: - 0-24 tyg. faza podwójnie zaślepienia H ₀ superiority Skala Jadad: 4 Typ badania: IIA	400 mg CZP w 0, 2, 4 tyg. i następnie 400 mg co 4 tyg. (N=135) 400 mg CZP w 0, 2, 4 tyg. i następnie 200 mg co 2 tyg. (N=138)	Placebo (N=136)	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> •Wiek ≥18 lat •Diagnoza umiarkowanego lub ciężkiego ŁZS na podstawie CASPAR •Aktywne zapalenie stawów (tkliwość ≥ 3 stawów i obrzęk ≥ 3 stawów w badaniu przesiewowym i na początku badania ≥ 3 obrzękniętych stawów w przesiewowych oraz spełnienie co najmniej jednego z następujących dwóch kryteriów w okresie przesiewowym: <ul style="list-style-type: none"> •OB (Westergren) ≥ 28 mm/h •Białko C-reaktywne (CRP) > (ULN) •Zmiany łuszczykowe obecne na skórze lub łuszczyca w wywiadzie •Niepowodzenie leczenia ≥1 LMPCh <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> •Rozpoznanie zapalenia stawów innego typu lub rozpoznanie fibromialgii •Ekspozycja na ≥1 anty TNFα lub na ≥2 poprzednie biologiczne leki modyfikujące odpowiedź w ŁZS lub łuszczycy •Niebiologiczne, ogólnoustrojowe leczenie łuszczycy; fototerapia; środki do stosowania miejscowego •Przewlekłe lub nawracające zakażenia w wywiadzie •Wysokie ryzyko infekcji •Żywa szczepionka w ciągu 8 tyg. przed rozpoczęciem badania •Nowotwór złośliwy zdiagnozowany lub w wywiadzie •NYHA III-IV •Choroba demielinizacyjna OUN •Istotne klinicznie nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych 	<ul style="list-style-type: none"> •Odpowiedź ACR20 •Odpowiedź ACR20 w 24 tyg. •Odpowiedź ACR50, •Odpowiedź ACR70, •Odpowiedź PsARC, •Odpowiedź PASI50, •Odpowiedź PASI75, •Odpowiedź PASI90, •HAQ-DI •Ocena stanu przyczepów ścięgniętych i stawów międzypalczkowych •mNAPSI •obserwacje radiograficzne <u>Bezpieczeństwo:</u> Zdarzenia niepożądane Badania laboratoryjne
Genovese 2007 <u>Źródło finansowania:</u> Abbott Laboratories	Wieloośrodkowe (16), międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnej ślepej próby Okres obserwacji: - 0-12 tyg. fazy zaślepionej - 13-24 open-label H ₀ superiority	40 mg adalimumab podskórnym co 2 tygodnie (N=51)	Placebo (N=49)	<u>Kryteria włączenia</u> <ul style="list-style-type: none"> •Wiek ≥18 lat •Aktywne umiarkowane lub ciężkie ŁZS •Zmiany łuszczykowe obecne na skórze lub łuszczyca w wywiadzie •Niewystarczająca odpowiedź na leczenie lub nietolerancja LMPCh <u>Kryteria wykluczenia</u> <ul style="list-style-type: none"> •Miejscowe leczenie łuszczycy ciągu 14 dni przed włączeniem do badania •Wcześniejsze leczenie anty-TNF α 	<ul style="list-style-type: none"> •Odpowiedź ACR20 w 12 tyg. •Odpowiedź ACR50 •Odpowiedź ACR70 •Odpowiedź PsARC •Odpowiedź PASI75 •HAQ/HAQ-DI •SF-36 •Ocena stanu przyczepów ścięgniętych i stawów międzypalczkowych •Ocena bólu, ocena aktywności choroby przez pacjenta i lekarza

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Komparatory	Populacja	Punkty końcowe
	Skala Jadad: 4 Typ badania: IIA			<ul style="list-style-type: none"> •Aktywna gruźlica w wywiadzie; inne poważne infekcje •Inne choroby przewlekłe lub zapalne •Choroby demielinizacyjne w wywiadzie •Nowotwór w wywiadzie •Zmiany skórne inne niż łuszczykowe 	<ul style="list-style-type: none"> •DLQI (wraz z oceną łuszczycy przez lekarza) •(FACIT-F) <p><u>Bezpieczeństwo:</u> Zdarzenia niepożądane Badania laboratoryjne</p>
ADEPT <u>Źródło finansowania:</u> Abbott Laboratories	Wieloośrodkowe (50, międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnej ślepej próby Okres obserwacji: 0-24 tyg. fazy zaślepionej H ₀ superiority Skala Jadad: 3 Typ badania: IIA	40 mg adalimumab podskórnym co 2 tygodnie (N=151)	Placebo (N=162)	<p><u>Kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Wiek ≥18 lat •Aktywne umiarkowane lub ciężkie ŁZS •Zmiany łuszczykowe obecne na skórze lub łuszczyca w wywiadzie •Niewystarczająca odpowiedź na leczenie lub nietolerancja NLPZ <p><u>Kryteria wykluczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Miejscowe leczenie łuszczycy ciągu 14 dni przed włączeniem do badania •Wcześniejsze leczenie anty-TNF α •Aktywna gruźlica w wywiadzie; inne poważne infekcje •Choroby demielinizacyjne w wywiadzie 	<ul style="list-style-type: none"> •Odpowiedź ACR20 •Odpowiedź ACR50 •Odpowiedź ACR70 •Odpowiedź PsARC •Odpowiedź PASI90 •HAQ/HAQ-DI •SF-36 •Ocena stanu przyczepów ścięgniętych i stawów międzypaliczkowych •DLQI •(obserwacje radiograficzne, PASI90, FACIT-F) <p><u>Bezpieczeństwo:</u> Zdarzenia niepożądane Badania laboratoryjne</p>
Mease 2000 <u>Źródło finansowania:</u> Immunex Corporation	Jednoośrodkowe randomizowane, kontrolowane placebo badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnej ślepej próby. Okres obserwacji: 0-12 tyg. fazy zaślepionej H ₀ superiority Skala Jadad: 4 Typ badania: IIA	25 mg etanercept podskórnym 2 razy na tydzień (N=30)	Placebo (N=30)	<p><u>Kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Wiek ≥18 lat •Aktywne umiarkowane lub ciężkie ŁZS •Niewystarczająca odpowiedź na leczenie lub nietolerancja NLPZ <p><u>Kryteria wykluczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Miejscowe leczenie łuszczycy ciągu 14 dni przed włączeniem do badania •Zmiany skórne inne niż łuszczykowe 	<ul style="list-style-type: none"> •Odpowiedź ACR20 •Odpowiedź ACR50 •Odpowiedź ACR70 •Odpowiedź PsARC •Odpowiedź PASI50 •Odpowiedź PASI75 •HAQ/HAQ-DI •Ocena bólu, ocena aktywności choroby przez pacjenta i lekarza (sztywność poranna stawów, ESR, CRP, ilość bolesnych i spuchniętych stawów) <p><u>Bezpieczeństwo:</u> Zdarzenia niepożądane Badania laboratoryjne</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Komparatory	Populacja	Punkty końcowe
Mease 2004 <u>Źródło finansowania:</u> Immunex Corporation	Wieloośrodkowe (17) międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnej ślepej próby Okres obserwacji: 0-24 tyg. fazy zaślepionej H ₀ superiority Skala Jadad: 4 Typ badania: IIA	etanercept 25 mg 2 razy w tygodniu (n=101),	Placebo (N=104)	<u>Kryteria włączenia</u> Wiek ≥18 lat Aktywne umiarkowane lub ciężkie ŁZS Zmiany łuszczykowe obecne na skórze lub łuszczyca w wywiadzie Niewystarczająca odpowiedź na leczenie lub nietolerancja NLPZ <u>Kryteria wykluczenia</u> Miejscowe leczenie łuszczyki ciągu 14 dni przed włączeniem do badania	<ul style="list-style-type: none"> •Odpowiedź ACR20 •Odpowiedź ACR50 •Odpowiedź ACR70 •Odpowiedź PsARC •Odpowiedź PASI50 •Odpowiedź PASI75 •HAQ/HAQ-DI •SF-36 •(obserwacje radiograficzne) <p><u>Bezpieczeństwo:</u> Zdarzenia niepożądane Badania laboratoryjne</p>
GO-REVEAL <u>Źródło finansowania:</u> Centocor Research and Development, Inc. i Schering-Plough	Wieloośrodkowe (58) międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnej ślepej próby Okres obserwacji: 0-24 tyg. fazy zaślepionej H ₀ superiority Skala Jadad: 4 Typ badania: IIA	golimumab 50 mg co 4 tygodnie (N=146) golimumab 100 mg co 4 tygodnie (N=146),	Placebo (N=113)	<u>Kryteria włączenia</u> <ul style="list-style-type: none"> •Wiek ≥18 lat •Aktywne umiarkowane lub ciężkie ŁZS •Zmiany łuszczykowe obecne na skórze lub łuszczyca w wywiadzie •Niewystarczająca odpowiedź na leczenie lub nietolerancja LMPCh •Niewystarczająca odpowiedź na leczenie lub nietolerancja NLPZ <p><u>Kryteria wykluczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Wcześniejsze leczenie anty-TNF α •Aktywna gruźlica w wywiadzie; inne poważne infekcje (leczeni pacjenci z uśpioną formą mogli wziąć udział w badaniu) 	<ul style="list-style-type: none"> •Odpowiedź ACR20 •Odpowiedź ACR50 •Odpowiedź ACR70 •Odpowiedź PsARC •Odpowiedź PASI50 •Odpowiedź PASI75 •Odpowiedź PASI90 •HAQ/HAQ-DI •SF-36 •Ocena stanu przyczepów ścięgniastych i stawów międzypaliczkowych •DAS 28-CRP •(NAPSI, sztywność poranna stawów, PASI90, ocena kluczowych zmian skórnych) <p><u>Bezpieczeństwo:</u> Zdarzenia niepożądane Badania laboratoryjne</p>
IMPACT <u>Źródło finansowania:</u> Centocor Inc. i Schering-Plough Research Institute	Wieloośrodkowe (9) międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnej ślepej próby	infliksymab 5 mg/kg (n=52) w tygodniu 0, 2, 6 i 14	Placebo (N=52)	<u>Kryteria włączenia</u> <ul style="list-style-type: none"> •Wiek ≥18 lat •Aktywne umiarkowane lub ciężkie ŁZS •Niewystarczająca odpowiedź na leczenie lub nietolerancja LMPCh <p><u>Kryteria wykluczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Aktywna gruźlica w wywiadzie; inne poważne infekcje 	<ul style="list-style-type: none"> •Odpowiedź ACR20 •Odpowiedź ACR50 •Odpowiedź ACR70 •Odpowiedź PsARC •Odpowiedź PASI50 •Odpowiedź PASI75 •Odpowiedź PASI90 •HAQ/HAQ-DI

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Komparatory	Populacja	Punkty końcowe
	Okres obserwacji: 0-15 tyg. fazy zaślepionej H ₀ superiority Skala Jadad: 4 Typ badania: IIA				<ul style="list-style-type: none"> •Ocena stanu przyczepów ścięgniastych i stawów międzypaliczkowych •Ocena bólu, ocena aktywności choroby przez pacjenta i lekarza •DAS 28 •(PASI 90, CRP/OB, ilość spuchniętych i bolesnych stawów) <p><u>Bezpieczeństwo:</u> Zdarzenia niepożądane Badania laboratoryjne</p>
IMPACT 2 <u>Źródło finansowania:</u> Centocor Inc. i Schering-Plough	Wieloośrodkowe (36) międzynarodowe, randomizowane, kontrolowane placebo badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnej ślepej próby Okres obserwacji: 5 0-24 tyg. fazy zaślepionej Skala Jadad: 5 Typ badania: IIA	infliksymab 5 mg/kg (n=100) w tygodniu 0, 2, 6 oraz dawki podtrzymujące w tygodniu 14 i 22	Placebo (N=100)	<p><u>Kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Wiek ≥18 lat •Aktywne umiarkowane lub ciężkie ŁZS •Zmiany łuszczycowe obecne na skórze lub łuszczyca w wywiadzie •Niewystarczająca odpowiedź na leczenie lub nietolerancja LMPCh •Niewystarczająca odpowiedź na leczenie lub nietolerancja NLPZ <p><u>Kryteria wykluczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Miejscowe leczenie łuszczycy ciągu 14 dni przed włączeniem do badania •Wcześniejsze leczenie anty-TNF α •Aktywna gruźlica w wywiadzie; inne poważne infekcje •Inne choroby przewlekłe lub zapalne •Nowotwór w wywiadzie 	<ul style="list-style-type: none"> •Odpowiedź ACR20 •Odpowiedź ACR50 •Odpowiedź ACR70 •Odpowiedź PsARC •Odpowiedź PASI50 •Odpowiedź PASI75 •Odpowiedź PASI90 •HAQ/HAQ-DI •SF-36 •Ocena stanu przyczepów ścięgniastych i stawów międzypaliczkowych •Ocena bólu, ocena aktywności choroby przez pacjenta i lekarza •(sztywność poranna stawów, dodatkowa ocena kluczowych zmian skórnych, ilość spuchniętych i bolesnych stawów) <p><u>Bezpieczeństwo:</u> Zdarzenia niepożądane Badania laboratoryjne</p>

Odnaleziono 1 badanie kliniczne RAPID-PsA porównujące CZP z placebo. Było to badanie randomizowane z grupami równoległymi i przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Populacja badana liczyła 409 pacjentów. Wszystkie badania włączone do porównania pośredniego były badaniami randomizowanymi z grupami równoległymi (jedynie badanie IMPACT 2 miało grupy skrzyżowane) i przeprowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby. Populacja w badaniach wykorzystanych do przeprowadzenia porównań pośrednich liczyła od 60 do 615 pacjentów.

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Poniżej zostaną przedstawione informacje dotyczące jakości badań certolizumabu pegol i porównań pośrednich.

Badania oceniające skuteczność certolizumabu pegol

Autorzy AKL oceniali badania przy pomocy skali Jadad, która bierze pod uwagę opis procesu randomizacji, opis metody zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Wszystkie 10 zidentyfikowanych badań oceniających skuteczność CZP jest dostępnych w postaci pełnych raportów. We wszystkich badaniach zastosowano proces randomizacji pacjentów do badanych grup. W czterech badaniach (ADEPT, Mease 2000, Mease 2004, IMPACT) nie opisano metody randomizacji, w pozostałych była ona opisana i prawidłowa.

Wszystkie włączone badania, przeprowadzone zostały podwójnie ślełą próbą. W 5 badaniach zamieszczono dokładny opis metody zaślepienia i była ona prawidłowa (Mease 2000, Mease 2004, IMPACT, IMPACT 2 w tym dwóch badaniach PSUMMIT 1, PSUMMIT 2 dotyczących ustekinumabu, którego nie opisano w niniejszej analizie).

We wszystkich badaniach opisano pacjentów, którzy nie ukończyli badania. Analizę skuteczności i bezpieczeństwa wyników prowadzono w oparciu o analizę ITT wszystkich randomizowanych pacjentów lub wszystkich przyjmujących co najmniej jedną dawkę leku.

Badanie dla CZP ocenione zostało jako dobrej jakości (4 w skali Jadad), średnia ocena w skali Jadad dla badań uwzględnionych w porównaniach pośrednich wynosiła 4,11. Obniżenie oceny w skali Jadad wynikało z braku opisu metody randomizacji oraz zaślepienia w niektórych badaniach.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (fragmenty AKL wnioskodawcy):

1. brak badań umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego certolizumabu z aktywnymi komparatorami i w związku z tym konieczność przeprowadzenia porównań pośrednich, które cechują się niższą wiarygodnością;
2. niewielka liczba badań dotyczących porównania certolizumabu z placebo w niniejszym wskazaniu – zidentyfikowano tylko jedno badanie dotyczące certolizumabu w analizowanym wskazaniu, przeprowadzone na relatywnie mało licznej populacji, dlatego siła dowodów płynących z analizy jest ograniczona;
3. brak opracowań wtórnych dotyczących certolizumabu w niniejszym wskazaniu – ze względu na to, iż certolizumab pegol został niedawno zarejestrowany w niniejszym wskazaniu i istnieje tylko jedno badanie kliniczne oceniające jego skuteczność i bezpieczeństwo, brak jest jakichkolwiek analiz wtórnych, które miałyby charakter systematycznych przeglądów piśmiennictwa, co powoduje, że nie można porównać wyników uzyskanych w niniejszej analizie z innymi opublikowanymi wynikami;
4. dużą heterogeniczność badań włączonych do opracowania pod względem wyjściowej charakterystyki pacjentów oraz projektu poszczególnych badań klinicznych włączonych do niniejszego opracowania, która może wpływać na uzyskane wyniki, przy czym wielkość tego wpływu jest trudna do oszacowania,
5. wyniki analizy bezpieczeństwa w przypadku adalimumabu, etanerceptu i infliksimabu zawierają zarówno dane dla 12 jak i dla 24 tygodnia leczenia,
6. w przypadku niektórych punktów związanych z bezpieczeństwem, szczególnie punktów „Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych” oraz „Poważne zdarzenia niepożądane”, a dla części porównań także „Poważne infekcje”, „Infekcje górnych dróg oddechowych” odnotowano szerokie przedziały ufności otrzymanych wyników, co sprawia, że wnioski powinny być formułowane z dużą ostrożnością.

Inne ograniczenia oraz komentarz Agencji:

1. Pismem z dnia 9.12.2014 r. znak AOTM-OT-4351-36(6)ACh_KD/2014 o Agencja przekazała MZ pismo o niezgodnościach przedłożonych analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz

o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 poz. 388) odnośnie zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku. Zgodnie z treścią uzgodnionego programu lekowego, do leczenia certolizumabem pegol kwalifikowani byłiby pacjenci u których nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi na leczenie LMPCh lub leczenie inhibitorem TNF-alfa innym niż certolizumab, u których wystąpiły działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie podawania leku lub nastąpiła utrata odpowiedzi. Włączenie po niepowodzeniu leczenia NLPZ jest przewidziane wyłącznie u chorych z zapaleniem ścięgien lub dactylitis. Natomiast kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy są szersze i obejmują dorosłych z ŁZS. W odpowiedzi na wezwanie do uzupełnienia minimalnych wymagań podmiot odpowiedzialny wskazał na fakt, że populacja opisywana we włączonych badaniach jest zbliżona do wnioskowanej, dokonano szczegółowej analizy heterogeniczności badań i opisano porównania dotyczące komparatorów dostępnych w ramach programu lekowego leczenia ŁZS o agresywnym przebiegu. Biorąc pod uwagę fakt, że pacjenci uczestniczący w badaniach ADEPT, Mease 2000 i Mease 2004 przyjmowali wcześniej ≥ 1 LMPCh oraz że u znaczącego odsetka osób w badaniu ADEPT występowało zapalenie przyczepów ścięgien i dactylitis, Agencja przychyliła się do argumentów wnioskodawcy.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Analiza skuteczności certolizumabu pegol

W analizie wnioskodawcy **certolizumab pegol** został porównany do placebo oraz innych inhibitorów TNF- α (etanercept, adalimumab, golimumab, infliksymab, ustekinumab). Porównanie bezpośrednie było możliwe jedynie z placebo. Pozostałe porównania są porównaniami pośrednimi.

Zgodnie z wcześniej opisanymi uwagami dotyczącymi włączenia badań z nieadekwatną populacją, poniżej zostaną przedstawione wyniki dotyczące porównania bezpośredniego z placebo oraz z porównania pośrednie z adalimumabem, golimumabem, infliksymabem, etanerceptem (nie przedstawiono danych dla ustekinumabu ze względu na brak refundacji w Polsce). Wyniki istotne statystycznie wyróżniono **przez pogrubienie**.

Wyniki poszczególnych badań wykorzystane do porównań pośrednich znajdują się w analizie skuteczności klinicznej przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny w rozdziale 5.2 *Analizy wykorzystane na użytek porównania pośredniego*.

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności dla certolizumabu pegol w porównaniu z placebo oraz porównania pośrednie z aktywnymi komparatorami, wyniki dla dychotomicznych punktów końcowych

Punkt końcowy	Dawka	n/N (%)RR		RR (95% CI)	NNT (95% CI)
		Technologia oceniana	Komparator		
CZP vs. PLC					
Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 – w 12 tyg. obserwacji	200 mg	80/138 (58,0)	33/136 (24,3)	2,39 (1,72; 3,32)	2,97 (2,2; 4,4)
	400 mg	70/135 (51,9)	33/136 (24,3)	2,14 (1,52; 3,00)	3,62 (2,6; 6,1)
	łączona	150/273 (54,9)	33/136 (24,3)	2,26 (1,65; 3,11)	3,26 (2,5; 4,7)
Odsetek pacjentów przyjmujących z niepowodzeniem 1 LMPCh i osiągających odpowiedź ACR20 (w 12 tyg. obserwacji)	200 mg	42/61 (68,9)	22/74 (29,7)	2,32 (1,57; 3,42)	2,56 (1,8; 4,3)
	400 mg	42/72 (58)	22/74 (29,7)	1,96 (1,31; 2,93)	3,50 (2,3; 7,6)
	łączona	84/133 (63)	22/74 (29,7)	2,12 (1,46; 3,09)	2,99 (2,1; 5,0)
Odsetek pacjentów przyjmujących z niepowodzeniem ≥ 2 LMPCh i osiągających odpowiedź ACR20 (w 12 tyg. obserwacji)	200 mg	38/73 (52,1)	11/60 (18,3)	2,84 (1,59; 5,06)	2,97 (2,0; 5,4)
	400 mg	28/60 (46,7)	11/60 (18,3)	2,55 (1,40; 4,63)	3,53 (2,3; 8,1)
	łączona	66/133 (49,6)	11/60 (18,3)	2,71 (1,54; 4,74)	3,20 (2,3; 5,5)
Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR20 – w 24 tyg. obserwacji	200 mg	88/138 (63,8)	32/136 (23,5)	2,71 (1,95; 3,76)	2,49 (2,0; 3,4)
	400 mg	76/135 (56,3)	32/136 (23,5)	2,39 (1,71; 3,35)	3,05 (2,3; 4,6)
	łączona	164/273 (59,4)	32/136 (23,5)	2,55 (1,86; 3,51)	2,74 (2,2; 3,7)
Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 – w 12 tyg. obserwacji	200 mg	50/138 (36,2)	15/136 (11,0)	3,29 (1,94; 5,56)	3,97 (2,9; 6,4)
	400 mg	44/135 (32,6)	15/136 (11,0)	2,96 (1,73; 5,05)	4,64 (3,2; 8,3)

Punkt końcowy	Dawka	n/N (%)RR		RR (95% CI)	NNT (95% CI)
		Technologia oceniana	Komparator		
	łączona	94/273 (34,4)	15/136 (11,0)	3,12 (1,88; 5,17)	4,27 (3,2; 6,4)
Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR50 – w 24 tyg. obserwacji	200 mg	61/138 (44,2)	17/136 (12,5)	3,54 (2,18; 5,73)	3,15 (2,4; 4,6)
	400 mg	54/135 (40,0)	17/136 (12,5)	3,20 (1,96; 5,23)	3,64 (2,7; 5,7)
	łączona	115/273 (42,1)	17/136 (12,5)	3,37 (2,11; 5,37)	3,38 (2,7; 4,6)
Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 – w 12 tyg. obserwacji	200 mg	34/138 (24,6)	4/136 (2,9)	8,38 (3,06; 22,97)	4,61 (3,4; 7,2)
	400 mg	17/135 (12,6)	4/136 (2,9)	4,28 (1,48; 12,39)	10,36 (6,3; 29,6)
	łączona	51/273 (18,7)	4/136 (2,9)	6,35 (2,34; 17,21)	6,35 (4,7; 9,7)
Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR70 – w 24 tyg. obserwacji	200 mg	39/138 (28,3)	6/136 (4,4)	6,41 (2,80; 14,64)	4,19 (3,1; 6,4)
	400 mg	32/135 (23,7)	6/136 (4,4)	5,37 (2,32; 12,43)	5,18 (3,7; 8,8)
	łączona	71/273 (26,0)	6/136 (4,4)	5,89 (2,63; 13,22)	4,63 (3,6; 6,5)
Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PsARC w 12. tyg. obserwacji	200 mg	101/138 (73,2)	52/136 (38,2)	1,91 (1,51; 2,42)	2,86 (2,2; 4,2)
	400 mg	89/135 (65,9)	52/136 (38,2)	1,72 (1,35; 2,20)	3,61 (2,6; 6,1)
	łączona	190/273 (69,6)	52/136 (38,2)	1,82 (1,45; 2,29)	3,19 (2,4; 4,6)
Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PsARC w 24. tyg. obserwacji	200 mg	108/138 (78,3)	45/136 (33,1)	2,37 (1,83; 3,05)	2,21 (1,8; 2,9)
	400 mg	104/135 (77,0)	45/136 (33,1)	2,33 (1,80; 3,01)	2,28 (1,8; 3,0)
	łączona	212/273 (77,7)	45/136 (33,1)	2,35 (1,83; 3,01)	2,24 (1,9; 2,8)
Odsetek pacjentów z PASI 50 w 12 tyg. obserwacji	200 mg	62/90 (68,9)	23/86 (26,7)	2,58 (1,77; 3,75)	2,37 (1,8; 3,5)
	400 mg	48/76 (63,2)	23/86 (26,7)	2,36 (1,60; 3,49)	2,75 (2,0; 4,5)
	łączona	110/166 (66,3)	23/86 (26,7)	2,48 (1,72; 3,57)	2,53 (1,9; 3,6)
Odsetek pacjentów z PASI 50 w 24 tyg. obserwacji	200 mg	67/90 (74,4)	24/86 (27,9)	2,67 (1,86; 3,83)	2,15 (1,7; 3,0)
	400 mg	55/76 (72,4)	24/86 (27,9)	2,59 (1,80; 3,74)	2,25 (1,7; 3,3)
	łączona	122/166 (73,5)	24/86 (27,9)	2,63 (1,85; 3,74)	2,19 (1,7; 2,9)
Odsetek pacjentów z PASI 75 w 12 tyg. obserwacji	200 mg	42/90 (46,7)	12/86 (14,0)	3,34 (1,89; 5,91)	3,06 (2,2; 5,0)
	400 mg	36/76 (47,4)	12/86 (14,0)	3,39 (1,91; 6,04)	2,99 (2,1; 5,0)
	łączona	78/166 (47,0)	12/86 (14,0)	3,37 (1,94; 5,83)	3,03 (2,3; 4,4)
Odsetek pacjentów z PASI 75 w 24 tyg. obserwacji	200 mg	56/90 (62,2)	13/86 (15,1)	4,12 (2,43; 6,97)	2,12 (1,7; 2,9)
	400 mg	46/76 (60,5)	13/86 (15,1)	4,00 (2,35; 6,82)	2,20 (1,7; 3,1)
	łączona	102/166 (61,4)	13/86 (15,1)	4,06 (2,43; 6,80)	2,16 (1,8; 2,8)
Odsetek pacjentów z PASI 90 w 12 tyg. obserwacji	200 mg	20/90 (22,2)	4/86 (4,7)	4,78 (1,70; 13,41)	5,69 (3,7; 12,7)
	400 mg	15/76 (19,7)	4/86 (4,7)	4,24 (1,47; 12,23)	6,63 (4,0; 19,6)
	łączona	35/166 (21,1)	4/86 (4,7)	4,53 (1,67; 12,34)	6,09 (4,2; 11,4)
Odsetek pacjentów z PASI 90 w 24 tyg. obserwacji	200 mg	42/90 (46,7)	5/86 (5,8)	8,03 (3,33; 19,33)	2,45 (1,9; 3,4)
	400 mg	27/76 (35,5)	5/86 (5,8)	6,11 (2,48; 15,07)	3,37 (2,4; 5,6)
	łączona	69/169 (41,6)	5/86 (5,8)	7,15 (3,00; 17,06)	2,80 (2,2; 3,7)

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności dla certolizumabu pegol porównania pośrednie z aktywnymi komparatorami, wyniki dla dychotomicznych punktów końcowych

Punkt końcowy	Obserwacja	Dawka	RR (95% CI)		RR (95% CI)
			Technologia oceniana	Komparator	
CZP vs adalimumab					
Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR20	w 12 tyg.	200 mg	2,39 (1,72; 3,32)	3,42 (2,08; 5,63)	0,70 (0,38; 1,27)
	w 24 tyg.		2,71 (1,95; 3,76)	3,84 (2,59; 5,70)	0,71 (0,42; 1,18)
	w 12 tyg.	400 mg	2,14 (1,52; 3,00)	3,42 (2,08; 5,63)	0,63 (0,34; 1,14)
	w 24 tyg.		2,39 (1,71; 3,35)	3,84 (2,59; 5,70)	0,62 (0,37; 1,05)
	w 12 tyg.	łącznie	2,26 (1,65; 3,11)	3,42 (2,08; 5,63)	0,66 (0,37; 1,19)

Punkt końcowy	Obserwacja	Dawka	RR (95% CI)		RR (95% CI)
			Technologia oceniana	Komparator	
Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR50	w 24 tyg.	200 mg	2,55 (1,86; 3,51)	3,84 (2,59; 5,70)	0,66 (0,40; 1,10)
	w 12 tyg.		3,29 (1,94; 5,56)	10,02 (4,71; 21,28)	0,33 (0,13; 0,82)
	w 24 tyg.	400 mg	3,54 (2,18; 5,73)	6,33 (3,36; 11,92)	0,56 (0,25; 1,24)
	w 12 tyg.		2,96 (1,73; 5,05)	10,02 (4,71; 21,28)	0,30 (0,12; 0,74)
	w 24 tyg.	łącznie	3,20 (1,96; 5,23)	6,33 (3,36; 11,92)	0,51 (0,23; 1,13)
	w 12 tyg.		3,12 (1,88; 5,17)	10,02 (4,71; 21,28)	0,31 (0,13; 0,77)
Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR70	w 24 tyg.	200 mg	3,37 (2,11; 5,37)	6,33 (3,36; 11,92)	0,53 (0,24; 1,17)
	w 12 tyg.		8,38 (3,06; 22,97)	15,75 (4,44; 55,82)	0,53 (0,11; 2,68)
	w 24 tyg.	400 mg	6,41 (2,80; 14,64)	18,77 (4,59; 76,72)	0,34 (0,07; 1,75)
	w 12 tyg.		4,28 (1,48; 12,39)	15,75 (4,44; 55,82)	0,27 (0,05; 1,42)
	w 24 tyg.	łącznie	5,37 (2,32; 12,43)	18,77 (4,59; 76,72)	0,29 (0,06; 1,47)
	w 12 tyg.		6,35 (2,34; 17,21)	15,75 (4,44; 55,82)	0,40 (0,08; 2,02)
Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PsARC	w 24 tyg.	200 mg	5,89 (2,63; 13,22)	18,77 (4,59; 76,72)	0,31 (0,06; 1,59)
	w 12 tyg.		1,91 (1,51; 2,42)	3,12 (1,48; 6,56)	0,61 (0,28; 1,34)
	w 24 tyg.	400 mg	2,37 (1,83; 3,05)	2,64 (1,93; 3,60)	0,90 (0,60; 1,34)
	w 12 tyg.		1,72 (1,35; 2,20)	3,12 (1,48; 6,56)	0,55 (0,25; 1,21)
	w 24 tyg.	łącznie	2,33 (1,80; 3,01)	2,64 (1,93; 3,60)	0,88 (0,59; 1,32)
	w 12 tyg.		1,82 (1,45; 2,29)	3,12 (1,48; 6,56)	0,58 (0,27; 1,27)
Odsetek pacjentów z PASI50	w 24 tyg.	200 mg	2,35 (1,83; 3,01)	2,64 (1,93; 3,60)	0,89 (0,60; 1,33)
	w 12 tyg.		2,58 (1,77; 3,75)	5,00 (2,77; 9,03)	0,52 (0,26; 1,04)
	w 24 tyg.	400 mg	2,67 (1,86; 3,83)	6,50 (3,34; 12,64)	0,41 (0,19; 0,88)
	w 12 tyg.		2,36 (1,60; 3,49)	5,00 (2,77; 9,03)	0,47 (0,23; 0,96)
	w 24 tyg.	łącznie	2,59 (1,80; 3,74)	6,50 (3,34; 12,64)	0,4 (0,19; 0,85)
	w 12 tyg.		2,48 (1,72; 3,57)	5,00 (2,77; 9,03)	0,5 (0,25; 0,99)
Odsetek pacjentów z PASI75	w 24 tyg.	200 mg	2,63 (1,85; 3,74)	6,50 (3,34; 12,64)	0,4 (0,19; 0,86)
	w 12 tyg.		3,34 (1,89; 5,91)	11,33 (3,65; 35,17)	0,29 (0,08; 1,05)
	w 24 tyg.	400 mg	4,12 (2,43; 6,97)	41,00 (5,80; 289,75)	0,10 (0,01; 0,76)
	w 12 tyg.		3,39 (1,91; 6,04)	11,33 (3,65; 35,17)	0,3 (0,08; 1,07)
	w 24 tyg.	łącznie	4,00 (2,35; 6,82)	41,00 (5,80; 289,75)	0,1 (0,01; 0,74)
	w 12 tyg.		3,37 (1,94; 5,83)	11,33 (3,65; 35,17)	0,3 (0,08; 1,05)
Odsetek pacjentów z PASI90	w 24 tyg.	200 mg	4,06 (2,43; 6,80)	41,00 (5,80; 289,75)	0,1 (0,01; 0,75)
	w 12 tyg.		4,78 (1,70; 13,41)	43,00 (2,66; 696,04)	0,11 (0,01; 2,16)
	w 24 tyg.	400 mg	8,03 (3,33; 19,33)	59,00 (3,68; 946,75)	0,14 (0,01; 2,50)
	w 12 tyg.		4,24 (1,47; 12,23)	43,00 (2,66; 696,04)	0,10 (0,01; 1,94)
	w 24 tyg.	łącznie	6,11 (2,48; 15,07)	59,00 (3,68; 946,75)	0,10 (0,01; 1,92)
	w 12 tyg.		4,53 (1,67; 12,34)	43,00 (2,66; 696,04)	0,11 (0,01; 2,03)
Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR20	w 24 tyg.	200 mg	7,15 (3,00; 17,06)	59,00 (3,68; 946,75)	0,12 (0,01; 2,22)
	w 12 tyg.		2,39 (1,72; 3,32)	4,15 (2,71; 6,36)	0,58 (0,34; 0,99)
	w 24 tyg.	400 mg	2,71 (1,95; 3,76)	2,84 (1,87; 4,32)	0,95 (0,56; 1,62)
	w 12 tyg.		2,14 (1,52; 3,00)	4,15 (2,71; 6,36)	0,52 (0,3; 0,89)
CZP vs etanercept					
Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR20	w 24 tyg.	200 mg	2,39 (1,71; 3,35)	2,84 (1,87; 4,32)	0,84 (0,49; 1,44)
	w 12 tyg.		2,14 (1,52; 3,00)	4,15 (2,71; 6,36)	0,52 (0,3; 0,89)
	w 24 tyg.	400 mg	2,39 (1,71; 3,35)	2,84 (1,87; 4,32)	0,84 (0,49; 1,44)
	w 12 tyg.		2,14 (1,52; 3,00)	4,15 (2,71; 6,36)	0,52 (0,3; 0,89)

Punkt końcowy	Obserwacja	Dawka	RR (95% CI)		RR (95% CI)
			Technologia oceniana	Komparator	
	w 12 tyg.	łącznie	2,26 (1,65; 3,11)	4,15 (2,71; 6,36)	0,54 (0,32; 0,93)
	w 24 tyg.		2,55 (1,86; 3,51)	2,84 (1,87; 4,32)	0,9 (0,53; 1,52)
Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR50	w 12 tyg.	200 mg	3,29 (1,94; 5,56)	10,45 (4,31; 25,38)	0,31 (0,11; 0,88)
	w 24 tyg.		3,54 (2,18; 5,73)	8,65 (3,57; 20,98)	0,41 (0,15; 1,12)
	w 12 tyg.	400 mg	2,96 (1,73; 5,05)	10,45 (4,31; 25,38)	0,28 (0,10; 0,80)
	w 24 tyg.		3,20 (1,96; 5,23)	8,65 (3,57; 20,98)	0,37 (0,13; 1,02)
	w 12 tyg.	łącznie	3,12 (1,88; 5,17)	10,45 (4,31; 25,38)	0,3 (0,11; 0,83)
	w 24 tyg.		3,37 (2,11; 5,37)	8,65 (3,57; 20,98)	0,39 (0,14; 1,06)
Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR70	w 12 tyg.	200 mg	8,38 (3,06; 22,97)	14,75 (1,97; 110,51)	0,57 (0,06; 5,40)
	w 24 tyg.		6,41 (2,80; 14,64)	2,75 (0,75; 10,06)	2,33 (0,50; 10,86)
	w 12 tyg.	400 mg	4,28 (1,48; 12,39)	14,75 (1,97; 110,51)	0,29 (0,03; 2,83)
	w 24 tyg.		5,37 (2,32; 12,43)	2,75 (0,75; 10,06)	1,95 (0,42; 9,16)
	w 12 tyg.	łącznie	6,35 (2,34; 17,21)	14,75 (1,97; 110,51)	0,43 (0,05; 4,07)
	w 24 tyg.		5,89 (2,63; 13,22)	2,75 (0,75; 10,06)	2,14 (0,46; 9,88)
Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PsARC	w 12 tyg.	200 mg	1,91 (1,51; 2,42)	2,68 (1,78; 4,04)	0,71 (0,44; 1,14)
	w 24 tyg.		2,37 (1,83; 3,05)	3,05 (2,10; 4,42)	0,78 (0,49; 1,22)
	w 12 tyg.	400 mg	1,72 (1,35; 2,20)	2,68 (1,78; 4,04)	0,64 (0,40; 1,03)
	w 24 tyg.		2,33 (1,80; 3,01)	3,05 (2,10; 4,42)	0,76 (0,49; 1,20)
	w 12 tyg.	łącznie	1,82 (1,45; 2,29)	2,68 (1,78; 4,04)	0,68 (0,42; 1,09)
	w 24 tyg.		2,35 (1,83; 3,01)	3,05 (2,10; 4,42)	0,77 (0,49; 1,21)
Odsetek pacjentów z PASI50	w 12 tyg.	200 mg	2,58 (1,77; 3,75)	1,75 (0,61; 5,01)	1,47 (0,48; 4,51)
	w 24 tyg.		2,67 (1,86; 3,83)	2,65 (1,46; 4,80)	1,01 (0,50; 2,02)
	w 12 tyg.	400 mg	2,36 (1,60; 3,49)	1,75 (0,61; 5,01)	1,35 (0,44; 4,14)
	w 24 tyg.		2,59 (1,80; 3,74)	2,65 (1,46; 4,80)	0,98 (0,49; 1,97)
	w 12 tyg.	łącznie	2,48 (1,72; 3,57)	1,75 (0,61; 5,01)	1,42 (0,46; 4,32)
	w 24 tyg.		2,63 (1,85; 3,74)	2,65 (1,46; 4,80)	0,99 (0,50; 1,98)
Odsetek pacjentów z PASI75	w 12 tyg.	200 mg	3,34 (1,89; 5,91)	11,00 (0,65; 186,02)	0,30 (0,02; 5,44)
	w 24 tyg.		4,12 (2,43; 6,97)	7,05 (1,68; 29,56)	0,58 (0,13; 2,69)
	w 12 tyg.	400 mg	3,39 (1,91; 6,04)	11,00 (0,65; 186,02)	0,31 (0,02; 5,52)
	w 24 tyg.		4,00 (2,35; 6,82)	7,05 (1,68; 29,56)	0,57 (0,12; 2,62)
	w 12 tyg.	łącznie	3,37 (1,94; 5,83)	11,00 (0,65; 186,02)	0,31 (0,02; 5,46)
	w 24 tyg.		4,06 (2,43; 6,80)	7,05 (1,68; 29,56)	0,58 (0,13; 2,64)
CZP vs infliksymab					
Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR20	w 12-16 tyg.	200 mg	2,39 (1,72; 3,32)	5,71 (3,53; 9,25)	0,42 (0,23; 0,75)
	w 24 tyg.		2,71 (1,95; 3,76)	3,38 (2,08; 5,48)	0,80 (0,45; 1,44)
	w 12-16 tyg.	400 mg	2,14 (1,52; 3,00)	5,71 (3,53; 9,25)	0,37 (0,21; 0,68)
	w 24 tyg.		2,39 (1,71; 3,35)	3,38 (2,08; 5,48)	0,71 (0,39; 1,28)
	w 12-16 tyg.	łącznie	2,26 (1,65; 3,11)	5,71 (3,53; 9,25)	0,40 (0,22; 0,70)
	w 24 tyg.		2,55 (1,86; 3,51)	3,38 (2,08; 5,48)	0,75 (0,42; 1,35)
Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR50	w 12-16 tyg.	200 mg	3,29 (1,94; 5,56)	14,73 (5,11; 42,43)	0,22 (0,07; 0,73)
	w 24 tyg.		3,54 (2,18; 5,73)	10,25 (3,81; 27,55)	0,35 (0,11; 1,04)
	w 12-16 tyg.	400 mg	2,96 (1,73; 5,05)	14,73 (5,11; 42,43)	0,20 (0,06; 0,66)
	w 24 tyg.		3,20 (1,96; 5,23)	10,25 (3,81; 27,55)	0,31 (0,1; 0,94)

Punkt końcowy	Obserwacja	Dawka	RR (95% CI)		RR (95% CI)
			Technologia oceniana	Komparator	
	w 12-16 tyg.	łącznie	3,12 (1,88; 5,17)	14,73 (5,11; 42,43)	0,21 (0,07; 0,68)
	w 24 tyg.		3,37 (2,11; 5,37)	10,25 (3,81; 27,55)	0,33 (0,11; 0,98)
Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR70	w 12-16 tyg.	200 mg	8,38 (3,06; 22,97)	19,21 (3,77; 97,87)	0,44 (0,06; 2,96)
	w 24 tyg.		6,41 (2,80; 14,64)	13,50 (3,30; 55,26)	0,47 (0,09; 2,43)
	w 12-16 tyg.	400 mg	4,28 (1,48; 12,39)	19,21 (3,77; 97,87)	0,22 (0,03; 1,56)
	w 24 tyg.		5,37 (2,32; 12,43)	13,50 (3,30; 55,26)	0,40 (0,08; 2,05)
	w 12-16 tyg.	łącznie	6,35 (2,34; 17,21)	19,21 (3,77; 97,87)	0,33 (0,05; 2,23)
	w 24 tyg.		5,89 (2,63; 13,22)	13,50 (3,30; 55,26)	0,44 (0,09; 2,21)
Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PsARC	w 12-16 tyg.	200 mg	1,91 (1,51; 2,42)	3,03 (2,27; 4,04)	0,63 (0,43; 0,91)
	w 24 tyg.		2,37 (1,83; 3,05)	2,85 (2,03; 4,01)	0,83 (0,54; 1,27)
	w 12-16 tyg.	400 mg	1,72 (1,35; 2,20)	3,03 (2,27; 4,04)	0,57 (0,39; 0,83)
	w 24 tyg.		2,33 (1,80; 3,01)	2,85 (2,03; 4,01)	0,82 (0,53; 1,25)
	w 12-16 tyg.	łącznie	1,82 (1,45; 2,29)	3,03 (2,27; 4,04)	0,60 (0,42; 0,87)
	w 24 tyg.		2,35 (1,83; 3,01)	2,85 (2,03; 4,01)	0,82 (0,54; 1,26)
Odsetek pacjentów z PASI50	w 12-16 tyg.	200 mg	2,58 (1,77; 3,75)	9,70 (4,90; 19,23)	0,27 (0,12; 0,58)
	w 24 tyg.		2,67 (1,86; 3,83)	9,28 (4,51; 19,10)	0,29 (0,13; 0,64)
	w 12-16 tyg.	400 mg	2,36 (1,60; 3,49)	9,70 (4,90; 19,23)	0,24 (0,11; 0,53)
	w 24 tyg.		2,59 (1,80; 3,74)	9,28 (4,51; 19,10)	0,28 (0,12; 0,63)
	w 12-16 tyg.	łącznie	2,48 (1,72; 3,57)	9,70 (4,90; 19,23)	0,26 (0,12; 0,55)
	w 24 tyg.		2,63 (1,85; 3,74)	9,28 (4,51; 19,10)	0,28 (0,13; 0,63)
Odsetek pacjentów z PASI75	w 12-16 tyg.	200 mg	3,34 (1,89; 5,91)	27,03 (7,88; 92,74)	0,12 (0,03; 0,48)
	w 24 tyg.		4,12 (2,43; 6,97)	52,41(7,41; 370,78)	0,08 (0,01; 0,60)
	w 12-16 tyg.	400 mg	3,39 (1,91; 6,04)	27,03 (7,88; 92,74)	0,13 (0,03; 0,49)
	w 24 tyg.		4,00 (2,35; 6,82)	52,41(7,41; 370,78)	0,08 (0,01; 0,58)
	w 12-16 tyg.	łącznie	3,37 (1,94; 5,83)	27,03 (7,88; 92,74)	0,12 (0,03; 0,48)
	w 24 tyg.		4,06 (2,43; 6,80)	52,41(7,41; 370,78)	0,08 (0,01; 0,59)
Odsetek pacjentów z PASI90	w 12-16 tyg.	200 mg	4,78 (1,70; 13,41)	31,10 (4,35; 222,07)	0,15 (0,02; 1,42)
	w 24 tyg.		8,03 (3,33; 19,33)	68,10 (4,24; 1094,40)	0,12 (0,01; 2,17)
	w 12-16 tyg.	400 mg	4,24 (1,47; 12,23)	31,10 (4,35; 222,07)	0,14 (0,01; 1,27)
	w 24 tyg.		6,11 (2,48; 15,07)	68,10 (4,24; 1094,40)	0,09 (0,00; 1,66)
	w 12-16 tyg.	łącznie	4,53 (1,67; 12,34)	31,10 (4,35; 222,07)	0,15 (0,02; 1,32)
	w 24 tyg.		7,15 (3,00; 17,06)	68,10 (4,24; 1094,40)	0,1 (0,01; 1,93)
CZP vs. golimumab					
Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR20	w 12-14 tyg.	200 mg	2,39 (1,72; 3,32)	5,73 (3,10; 10,57)	0,42 (0,21; 0,84)
	w 24 tyg.		2,71 (1,95; 3,76)	4,20 (2,51; 7,03)	0,65 (0,35; 1,19)
	w 12-14 tyg.	400 mg	2,14 (1,52; 3,00)	5,73 (3,10; 10,57)	0,37 (0,19; 0,75)
	w 24 tyg.		2,39 (1,71; 3,35)	4,20 (2,51; 7,03)	0,57 (0,31; 1,05)
	w 12-14 tyg.	łącznie	2,26 (1,65; 3,11)	5,73 (3,10; 10,57)	0,39 (0,2; 0,79)
	w 24 tyg.		2,55 (1,86; 3,51)	4,20 (2,51; 7,03)	0,61 (0,33; 1,11)
Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR50	w 12-14 tyg.	200 mg	3,29 (1,94; 5,56)	18,96 (4,71; 76,31)	0,17 (0,04; 0,77)
	w 24 tyg.		3,54 (2,18; 5,73)	6,97 (2,86; 16,97)	0,51 (0,18; 1,40)
	w 12-14 tyg.	400 mg	2,96 (1,73; 5,05)	18,96 (4,71; 76,31)	0,16 (0,04; 0,69)
	w 24 tyg.		3,20 (1,96; 5,23)	6,97 (2,86; 16,97)	0,46 (0,17; 1,27)
	w 12-14 tyg.	łącznie	3,12 (1,88; 5,17)	18,96 (4,71; 76,31)	0,16 (0,04; 0,72)
	w 24 tyg.		3,37 (2,11; 5,37)	6,97 (2,86; 16,97)	0,48 (0,18; 1,32)

Punkt końcowy	Obserwacja	Dawka	RR (95% CI)		RR (95% CI)
			Technologia oceniana	Komparator	
Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR70	w 12-14 tyg.	200 mg	8,38 (3,06; 22,97)	6,19 (1,45; 26,38)	1,35 (0,23; 7,92)
	w 24 tyg.		6,41 (2,80; 14,64)	9,67 (2,34; 39,99)	0,66 (0,13; 3,43)
	w 12-14 tyg.	400 mg	4,28 (1,48; 12,39)	6,19 (1,45; 26,38)	0,69 (0,11; 4,17)
	w 24 tyg.		5,37 (2,32; 12,43)	9,67 (2,34; 39,99)	0,56 (0,11; 2,89)
	w 12-14 tyg.	łącznie	6,35 (2,34; 17,21)	6,19 (1,45; 26,38)	1,03 (0,18; 5,97)
	w 24 tyg.		5,89 (2,63; 13,22)	9,67 (2,34; 39,99)	0,61 (0,12; 3,12)
Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź PsARC	w 12-14 tyg.	200 mg	1,91 (1,51; 2,42)	3,45 (2,39; 4,99)	0,55 (0,36; 0,86)
	w 24 tyg.		2,37 (1,83; 3,05)	2,39 (1,76; 3,25)	0,99 (0,67; 1,48)
	w 12-14 tyg.	400 mg	1,72 (1,35; 2,20)	3,45 (2,39; 4,99)	0,50 (0,32; 0,78)
	w 24 tyg.		2,33 (1,80; 3,01)	2,39 (1,76; 3,25)	0,97 (0,65; 1,45)
	w 12-14 tyg.	łącznie	1,82 (1,45; 2,29)	3,45 (2,39; 4,99)	0,53 (0,34; 0,81)
	w 24 tyg.		2,35 (1,83; 3,01)	2,39 (1,76; 3,25)	0,98 (0,66; 1,46)
Odsetek pacjentów z PASI50	w 12-14 tyg.	200 mg	2,58 (1,77; 3,75)	6,20 (3,01; 12,76)	0,42 (0,18; 0,94)
	w 24 tyg.		2,67 (1,86; 3,83)	9,18 (4,23; 19,93)	0,29 (0,12; 0,68)
	w 12-14 tyg.	400 mg	2,36 (1,60; 3,49)	6,20 (3,01; 12,76)	0,38 (0,17; 0,86)
	w 24 tyg.		2,59 (1,80; 3,74)	9,18 (4,23; 19,93)	0,28 (0,12; 0,66)
	w 12-14 tyg.	łącznie	2,48 (1,72; 3,57)	6,20 (3,01; 12,76)	0,40 (0,18; 0,90)
	w 24 tyg.		2,63 (1,85; 3,74)	9,18 (4,23; 19,93)	0,29 (0,12; 0,67)
Odsetek pacjentów z PASI75	w 12-14 tyg.	200 mg	3,34 (1,89; 5,91)	15,94 (3,98; 63,83)	0,21 (0,05; 0,94)
	w 24 tyg.		4,12 (2,43; 6,97)	40,79 (5,78; 287,91)	0,10 (0,01; 0,76)
	w 12-14 tyg.	400 mg	3,39 (1,91; 6,04)	15,94 (3,98; 63,83)	0,21 (0,05; 0,96)
	w 24 tyg.		4,00 (2,35; 6,82)	40,79 (5,78; 287,91)	0,10 (0,01; 0,74)
	w 12-14 tyg.	łącznie	3,37 (1,94; 5,83)	15,94 (3,98; 63,83)	0,21 (0,05; 0,94)
	w 24 tyg.		4,06 (2,43; 6,80)	40,79 (5,78; 287,91)	0,10 (0,01; 0,75)
Odsetek pacjentów z PASI90	w 12-14 tyg.	200 mg	4,78 (1,70; 13,41)	31,12 (1,92; 505,03)	0,15 (0,01; 3,00)
	w 24 tyg.		8,03 (3,33; 19,33)	48,14 (3,00; 773,11)	0,17 (0,01; 3,07)
	w 12-14 tyg.	400 mg	4,24 (1,47; 12,23)	31,12 (1,92; 505,03)	0,14 (0,01; 2,68)
	w 24 tyg.		6,11 (2,48; 15,07)	48,14 (3,00; 773,11)	0,13 (0,01; 2,35)
	w 12-14 tyg.	łącznie	4,53 (1,67; 12,34)	31,12 (1,92; 505,03)	0,15 (0,01; 2,81)
	w 24 tyg.		7,15 (3,00; 17,06)	48,14 (3,00; 773,11)	0,15 (0,01; 2,72)

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności dla certolizumabu pegol w porównaniu z placebo i porównania pośrednie do aktywnych komparatorów, ciągłe punkty końcowe

Punkt końcowy	Dawka	Średnia (SD)/ WMD (95% CI)		WMD (95% CI)
		Technologia oceniana	Komparator	
CZP vs placebo				
HAQ-DI w 12 tyg.	200 mg	-0,45 (0,56)	-0,16 (0,36)	-0,29 (-0,40; -0,18)
	400 mg	-0,39 (0,47)	-0,16 (0,36)	-0,23 (-0,33; -0,13)
	łączona	-0,42 (0,56)*	-0,16 (0,36)	-0,26 (-0,36; -0,16)
HAQ-DI w 24 tyg.	200 mg	-0,52 (0,66)	-0,17 (0,43)	-0,35 (-0,48; -0,22)
	400 mg	-0,43 (0,54)	-0,17 (0,43)	-0,26 (-0,38; -0,14)
	łączona	-0,48 (0,66)**	-0,17 (0,43)	-0,31 (-0,43; -0,19)
CZP vs. adalimumab - porównanie pośrednie				
HAQ-DI w 12 tyg.	200 mg	-0,29 (-0,40; -0,18)	-0,27 (-0,36; -0,18)	-0,02 (-0,16; 0,12)
HAQ-DI w 24 tyg.		-0,35 (-0,48; -0,22)	-0,30 (-0,40; -0,20)	-0,05 (-0,21; 0,11)

HAQ-DI w 12 tyg.	400 mg	-0,23 (-0,33; -0,13)	-0,27 (-0,36; -0,18)	0,04 (-0,09; 0,17)
HAQ-DI w 24 tyg.		-0,26 (-0,38; -0,14)	-0,30 (-0,40; -0,20)	0,04 (-0,12; 0,20)
HAQ-DI w 12 tyg.	łącznie	-0,26 (-0,36; -0,16)	-0,27 (-0,36; -0,18)	0,01 (-0,12; 0,14)
HAQ-DI w 24 tyg.		-0,31 (-0,43; -0,19)	-0,30 (-0,40; -0,20)	-0,01 (-0,17; 0,15)
CZP vs. etanercept - porównanie pośrednie				
HAQ-DI w 12 tyg.	200 mg	-0,29 (-0,40; -0,18)	-0,52 (-0,86; -0,18)	0,23 (-0,13; 0,59)
HAQ-DI w 24 tyg.		-0,35 (-0,48; -0,22)	-0,53 (-0,82; -0,24)	0,18 (-0,14; 0,50)
HAQ-DI w 12 tyg.	400 mg	-0,23 (-0,33; -0,13)	-0,52 (-0,86; -0,18)	0,29 (-0,06; 0,64)
HAQ-DI w 24 tyg.		-0,26 (-0,38; -0,14)	-0,53 (-0,82; -0,24)	0,27 (-0,04; 0,58)
HAQ-DI w 12 tyg.	łącznie	-0,26 (-0,36; -0,16)	-0,52 (-0,86; -0,18)	0,26 (-0,09; 0,61)
HAQ-DI w 24 tyg.		-0,31 (-0,43; -0,19)	-0,53 (-0,82; -0,24)	0,22 (-0,09; 0,53)
CZP vs. infliksymab - porównanie pośrednie				
HAQ-DI w 12 tyg.	200 mg	0,29 (-0,40; -0,18)	-0,62 (-0,65; -0,59)	0,33 (0,22; 0,44)
HAQ-DI w 24 tyg.		-0,35 (-0,48; -0,22)	-0,72 (-0,95; -0,49)	0,37 (0,11; 0,63)
HAQ-DI w 12 tyg.	400 mg	-0,23 (-0,33; -0,13)	-0,62 (-0,65; -0,59)	0,39 (0,29; 0,49)
HAQ-DI w 24 tyg.		-0,26 (-0,38; -0,14)	-0,72 (-0,95; -0,49)	0,46 (0,20; 0,72)
HAQ-DI w 12 tyg.	łącznie	-0,26 (-0,36; -0,16)	-0,62 (-0,65; -0,59)	0,36 (0,26; 0,46)
HAQ-DI w 24 tyg.		-0,31 (-0,43; -0,19)	-0,72 (-0,95; -0,49)	0,41 (0,15; 0,67)
CZP vs. golimumab - porównanie pośrednie				
HAQ-DI w 12 tyg.	200 mg	-0,29 (-0,40; -0,18)	-0,27 (-0,39; -0,15)	-0,02 (-0,18; 0,14)
HAQ-DI w 24 tyg.		-0,35 (-0,48; -0,22)	-0,34 (-0,47; -0,21)	-0,01 (-0,19; 0,17)
HAQ-DI w 12 tyg.	400 mg	-0,23 (-0,33; -0,13)	-0,27 (-0,39; -0,15)	0,04 (-0,12; 0,2)
HAQ-DI w 24 tyg.		-0,26 (-0,38; -0,14)	-0,34 (-0,47; -0,21)	0,08 (-0,10; 0,26)
HAQ-DI w 12 tyg.	łącznie	-0,26 (-0,36; -0,16)	-0,27 (-0,39; -0,15)	0,01 (-0,15; 0,17)
HAQ-DI w 24 tyg.		-0,31 (-0,43; -0,19)	-0,34 (-0,47; -0,21)	0,03 (-0,15; 0,21)

* Wartość dla łączonej grupy combined została wyliczona poprzez wymnożenie średnich zmian wartości HAQ-DI odnotowanych w grupach 200 mg i 400 mg przez współczynniki związane z ilością pacjentów (odpowiednio 0,51 i 0,49); dla tej grupy konserwatywnie przyjęto także większe z odchyłeń standardowych charakteryzujących wyniki w grupach 200 mg i 400 mg (0,56).

** Wartość dla łączonej grupy została wyliczona poprzez wymnożenie średnich zmian wartości HAQ-DI odnotowanych w grupach 200 mg i 400 mg przez współczynniki związane z ilością pacjentów (odpowiednio 0,51 i 0,49); dla tej grupy konserwatywnie przyjęto także większe z odchyłeń standardowych charakteryzujących wyniki w grupach 200 mg i 400 mg (0,66). Wszystkie wyjściowe wartości pochodzą z suplementu do publikacji (różnica w średniej wartości dla placebo: w publikacji Mease 2014 podano -0,19, zaś w suplementie -0,17. W publikacji Gladman 2014 także podano wartość -0,17)

Porównanie bezpośrednie z placebo

W badaniu bezpośrednio porównującym zastosowanie certolizumabu pegol względem placebo (RAPID-PsA) wykazano istotnie statystyczną przewagę na korzyść certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych punktach końcowych (odpowiedź ACR20, odpowiedź ACR50, odpowiedź ACR70, odpowiedź PsARC, odpowiedź PASI50, odpowiedź PASI75, odpowiedź PASI90, zmiana wartości HAQ-DI), zarówno w dawkach 200 mg co dwa tygodnie, 400 mg co cztery tygodnie oraz w przypadku dawki łączonej. Istotną statystycznie lepszą skuteczność CZP wykazano zarówno w 12 jak i 24 tygodniu badania. Istotną statystycznie przewagę CZP nad placebo zaobserwowano również w punkcie końcowym dotyczącym odsetka osób, które uzyskały odpowiedź ACR20 w 12 tyg. w subpopulacji pacjentów przyjmujących wcześniej co najmniej 2 LMPCh. Subpopulacja ta jest zgodna z opisaną w programie lekowym.

Porównanie pośrednie z innymi inhibitorami TNF- α

W porównaniach pośrednich w żadnym z analizowanych punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie przewagi CZP nad innymi inhibitorami TNF- α .

Istotną statystycznie przewagę na korzyść komparatora zaobserwowano w następujących punktach końcowych:

- na korzyść adalimumabu:

- odpowiedź ACR50 w 12 tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek (200 mg co dwa tygodnie, 400 mg co cztery tygodnie oraz łączonej dawki),
- odpowiedź PASI50 w 12 tygodniu dla dawek 400 mg co cztery tygodnie oraz łączonej dawki, a także dla wszystkich analizowanych dawek w 24 tygodniu obserwacji,
- odpowiedź PASI75 w 24 tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek;
- na korzyść etanerceptu:
 - odpowiedź ACR20 (w 12 tygodniu);
 - odpowiedź ACR50 (w 12 tygodniu);
- na korzyść infliksymabu:
 - odpowiedź ACR20 (w 12. - 14. – 16. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź ACR50 (w 12. - 14. – 16. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek oraz w 24 tygodniu dla dawki 400 mg co cztery tygodnie oraz dawki łączonej),
 - odpowiedź PsARC (w 12. - 14. – 16. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź PASI50 (w 12. - 14. – 16. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź PASI75 (w 12. - 14. – 16. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - zmiana wartości HAQ-DI (w 12. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek);
- na korzyść golimumabu we wszystkich analizowanych dawkach:
 - odpowiedź ACR20 (w 12. – 14. tygodniu),
 - odpowiedź ACR50 (w 12. – 14. tygodniu),
 - odpowiedź PsARC (w 12. – 14. tygodniu),
 - odpowiedź PASI50 (w 12. – 14. i 24. tygodniu)
 - odpowiedź PASI75 (w 12. – 14. i 24. tygodniu),

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy CZP a komparatorami w zakresie następujących punktów końcowych w porównaniu z:

- adalimumabem:
 - odpowiedź ACR20 (w 12. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź ACR50 (w 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź ACR70 (w 12. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź PsARC (w 12. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź PASI50 (w 12. tygodniu dla dawki 200 mg co dwa tygodnie),
 - odpowiedź PASI75 (w 12. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź PASI90 (w 12. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - zmiana wartości HAQ-DI (w 12 i 24 tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek).
- etanerceptem:
 - odpowiedź ACR50 (w 24. tygodniu),
 - odpowiedź ACR70 (w 12. i 24 tygodniu),
 - odpowiedź PsARC (w 12. i 24. tygodniu),
 - odpowiedź PASI50 (w 12. i 24. tygodniu),
 - odpowiedź PASI75 (w 12. i 24. tygodniu),
 - zmiana wartości HAQ-DI (w 12. i 24. tygodniu).
- infliksymabem:
 - odpowiedź ACR20 (w 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź ACR50 (w 24. tygodniu dla dawki 200 mg co dwa tygodnie),
 - odpowiedź ACR70 (w 12. - 14. – 16. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź PsARC (w 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź PASI90 (w 12. - 14. – 16. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek).
- golimumabem:
 - odpowiedź ACR20 (w 24. tygodniu),
 - odpowiedź ACR50 (w 24. tygodniu),
 - odpowiedź ACR70 (w 12. – 14. tygodniu i 24 tygodniu),
 - odpowiedź PsARC (w 24. tygodniu),
 - odpowiedź PASI90 (w 12. – 14. i 24. tygodniu),
 - zmiana wartości HAQ-DI (w 12 i 24. tygodniu).

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa certolizumabu pegol autorzy analizy klinicznej wnioskodawcy przeprowadzili w oparciu o badania porównujące CER względem:

- placebo: badanie RAPID-PsA
- adalimumabu – porównanie pośrednie
- etanerceptu – porównanie pośrednie
- infliksymabu – porównanie pośrednie
- golimumabu – porównanie pośrednie
- ustekinumabu – porównanie pośrednie.

Ze względu na fakt, iż ustekinumab nie jest refundowany w Polsce w przedmiotowym wskazaniu oraz nie stanowił jeszcze przedmiotu prac Agencji w niniejszej analizie nie zostaną przedstawione wyniki dla tego porównania. Szczegóły znajdują się w analizie klinicznej wnioskodawcy w rozdziale 5.

Ze względu na obszerność tabel z przeniesiono je do rozdziału 13.2. *Tabele szczegółowe dotyczące bezpieczeństwa*, a poniżej zamieszczono podsumowanie.

Ze względu na brak możliwości weryfikacji informacji dla których źródłem jest dokument PSA001 w niniejszej analizie nie zostaną one przedstawione.

Certolizumab vs placebo

Bezpieczeństwo leczenia certolizumabem pegol w porównaniu do placebo analizowano pod względem częstości występowania wymienionych niżej działań niepożądanych w horyzoncie 24-tygodniowej obserwacji:

- zdarzeń niepożądanych ogółem,
- poważnych zdarzeń niepożądanych,
- przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem,
- infekcji,
- poważnych infekcji,
- infekcji górnych dróg oddechowych.

W badaniu RAPID-PsA nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą otrzymującą certolizumab (200 mg, 400 mg oraz 200 mg+400 mg) a grupą otrzymującą placebo w odniesieniu do wystąpienia następujących punktów końcowych:

- częstość występowania zdarzeń ogółem;
- częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych;
- częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych;
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem;
- częstość występowania infekcji ogółem;
- częstość występowania poważnych infekcji (ang. serious infections).

U pacjentów przyjmujących certolizumab (200 mg, 400 mg oraz 200 mg+400 mg) występowały istotnie statystycznie częściej infekcje górnych dróg oddechowych w porównaniu do placebo (odpowiednio: RR 1,78 (1,11; 2,87); RR 1,82 (1,13; 2,94); RR 1,80 (1,16; 2,79)).

Dla porównań z aktywnymi komparatorami w analizie klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono porównania pośrednie metodą Buchera. Poniżej zostaną przedstawione ich wyniki.

Certolizumab vs adalimumab

Bezpieczeństwo leczenia certolizumabem pegol w porównaniu do adalimumabu analizowano pod względem częstości występowania:

- zdarzeń niepożądanych ogółem,
- poważnych zdarzeń niepożądanych,
- przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem,
- infekcji,
- poważnych infekcji,
- infekcji górnych dróg oddechowych,

Wykonane porównanie pośrednie wykazało istotnie statystycznie częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych łącznie w grupie otrzymującej certolizumab w porównaniu do grupy otrzymującej adalimumab (odpowiednio: RR 1,51 (1,08; 2,10); RR 1,57 (1,13; 2,18); RR 1,54 (1,12; 2,12)).

W odniesieniu do pozostałych punktów końcowych tj.: częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych, częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, częstość występowania infekcji ogółem, częstość występowania poważnych infekcji (ang. serious infections), częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic w grupach przyjmujących certolizumab i adalimumab.

Certolizumab vs etanercept

Bezpieczeństwo leczenia certolizumabem pegol w porównaniu do etanerceptu analizowano pod względem częstości występowania:

- poważnych zdarzeń niepożądanych,
- przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych
- infekcji górnych dróg oddechowych.

Wykonane porównanie pośrednie wykazało istotnie statystycznie częstsze występowanie infekcji górnych dróg oddechowych w grupie otrzymującej certolizumab w dawce 400mg i 200 + 400 mg w porównaniu do grupy otrzymującej etanercept (odpowiednio: RR 2,02 (1,00; 4,08); RR 2,00 (1,02; 3,93)). Takiej różnicy nie wykazano dla dawki certolizumabu 200 mg (RR 1,98 (0,98; 3,98)).

W odniesieniu do pozostałych punktów końcowych tj. częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych oraz częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Certolizumab vs infliksymab

Bezpieczeństwo leczenia certolizumabem pegol w porównaniu do infliksymabu analizowano pod względem częstości występowania:

- zdarzeń niepożądanych ogółem,
- poważnych zdarzeń niepożądanych,
- przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem,
- infekcji górnych dróg oddechowych.

Wykonane porównanie pośrednie nie wykazało różnic istotnych statystycznie odnośnie częstości występowania wszystkich punktów końcowych tj. zdarzeń niepożądanych ogółem, poważnych zdarzeń niepożądanych, przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, infekcji górnych dróg oddechowych pomiędzy grupami otrzymującymi certolizumab i infliksymab.

Certolizumab vs golimumab

Bezpieczeństwo leczenia certolizumabem pegol w porównaniu do golimumabu analizowano pod względem częstości występowania:

- zdarzeń niepożądanych ogółem,
- poważnych zdarzeń niepożądanych,

- infekcji,
- infekcji górnych dróg oddechowych.

Wykonane porównanie pośrednie wykazało istotnie statystycznie częstsze występowanie poważnych zdarzeń niepożądanych w grupie otrzymującej certolizumab w dawce 400mg i 200 + 400 mg w porównaniu do grupy otrzymującej golimumab (odpowiednio: RR 6,61 (1,31; 33,28); RR 5,27 (1,08; 25,73)). Takiej różnicy nie wykazano dla dawki certolizumabu 200 mg (RR 3,97 (0,75; 21,11)).

Dla pozostałych punktów końcowych tj.: częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, częstość występowania infekcji ogółem, częstość występowania infekcji górnych dróg oddechowych porównanie pośrednie nie wykazało różnic istotnych statystycznie odnośnie występowanie w grupie otrzymującej certolizumab względem otrzymującej golimumab.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania certolizumabu w innych wskazaniach niż wnioskowane

W przeglądzie Desai 2012 opartym na badaniach RCT obserwowano różnice na korzyść CZP, etanerceptu i rituximabu we wskaźnikach dotyczących zaprzestawania przyjmowania leku. Do przeglądu włączono adalimumab, anakinre, infliximab, etanercept, rituximab i certolizumab pegol.

Wyniki przeglądu Aaltonen 2012 wskazują na możliwą przewagę etanerceptu nad innymi inhibitorami TNF- α (infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab pegol i golimumab) w zakresie bezpieczeństwa.

W przeglądzie Hadjinicolaou 2011 nie zaobserwowano żadnych epizodów toksyczności względem płuc na podstawie badań dotyczących CZP.

Według przeglądu Cochrane Singh 2011 przyjmowanie certolizumabu pegol wiązało się większym ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych w porównaniu z etanerceptem, adalimumabem, abataceptem, anakinrą, golimumabem, infliximabem i rituximabem (OR 3.51, 95% CI 1.59 to 7.79; NNT = 17, 95% CI 7 to 68). Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych była jednak stosunkowo niewielka.

Według przeglądu Kristensen 2011 przyjmowanie abataceptu, certolizumabu, golimumabu, rituximabu i tocilizumabu wiązało się z niewielką liczbą zdarzeń niepożądanych.

Według przeglądu Tran 2013 jeśli występują różnice między badanymi anty TNF- α (etanercept, adalimumab, infliximab, certolizumab, golimumab), to mogą one być małe.

PSUR



3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Cimzia **bardzo często** ($\geq 1/10$) **zgłaszano** zakażenia bakteryjne o dowolnej lokalizacji (nagromadzenie ropy, zakażenia wirusowe (w tym opryszczka, półpasiec i grypa), gorączkę, podwyższone ciśnienie tętnicze krwi, wysypkę lub swędzenie, bóle głowy (w tym migrena, zaburzenia czucia, takie jak: drętwienie, mrowienie, uczucie pieczenia, uczucie osłabienia i złe samopoczucie ogólne, ból, zaburzenia krwi, zaburzenia wątroby, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, nudności. **Niezbyt często** ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) występowały uczulenia, w tym alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i alergiczne reakcje na lek (w tym wstrząs anafilaktyczny), przeciwciała skierowane przeciwko tkankom własnego organizmu, nowotwory krwi i układu chłonnego takie jak białaczka i chłoniak, nowotwory narządów miękkich (w tym piersi, płuc, jajnika), nowotwory skóry, przedrakowe zmiany skórne, guzy łagodne (niezłotliwe) i torbiele (w tym również skóry), zaburzenia serca, w tym osłabienie mięśnia sercowego, niewydolność serca, zawał serca, uczucie dyskomfortu lub ucisku na klatkę piersiową, nieprawidłowy rytm serca, w tym nieregularne uderzenia serca, obrzęki (twarzy lub nóg), objawy tocznia (bóle stawów, wysypki skórne, nadwrażliwość na światło i gorączka), zapalenie naczyń, posocznica, gruźlica, zakażenia grzybicze, schorzenia i stany zapalne układu oddechowego (w tym astma, brak tchu, kaszel, niedrożność zatok, zapalenie opłucnej lub trudności w oddychaniu), zaburzenia żołądkowe, w tym nagromadzenie płynu w jamie brzusznej, owrzodzenia (w tym owrzodzenia jamy ustnej), perforacja, rozdęcie, zapalenie, zgaga, rozstrój, suchość w ustach, zaburzenia dróg żółciowych, zaburzenia mięśni, w tym zwiększona aktywność enzymów

pochodzenia mięśniowego, zmiany stężenia różnych soli we krwi, zmiany stężenia cholesterolu lub tłuszczów we krwi, skrzepy krwi w żyłach lub w płucach, krwawienie lub wylewy podskórne, zmiana liczby krwinek, w tym zmniejszona liczba krwinek czerwonych (niedokrwistość), zmniejszona lub zwiększona liczba płytek krwi, powiększone węzły chłonne, objawy grypopodobne, dreszcze, zmiana odczuwania temperatury otoczenia, poty nocne, nagłe zaczerwienienie twarzy z uczuciem gorąca, lęk i zaburzenia nastroju, takie jak depresja, zaburzenia łaknienia, zmiany masy ciała, dzwonienie w uszach, zawroty głowy, uczucie omdlewania, włącznie z utratą przytomności, zaburzenia dotyczące nerwów kończyn, w tym objawy drętwienia, mrowienia, pieczenia, zawroty głowy, drżenie mięśni, zaburzenia skóry, takie jak: wystąpienie łuszczycy lub nasilenie objawów łuszczycy, stany zapalne skóry (takie jak egzema), zaburzenia gruczołów potowych, owrzodzenia, nadwrażliwość na światło, trądzik, wypadanie włosów, przebarwienia skóry, rozdzielanie paznokci, suchość skóry i uszkodzenia skóry, upośledzenie procesów gojenia, zaburzenia nerek i dróg moczowych, w tym upośledzenie wydolności nerek, obecność krwi w moczu oraz zaburzenia w oddawaniu moczu, zaburzenia cyklu miesięczkowego, w tym brak krwawienia bądź krwawienie obfite lub nieregularne, zaburzenia piersi, zapalenie gałki ocznej i powieki, zaburzenia widzenia, zaburzenia łzawienia, zwiększenie niektórych parametrów krwi (zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej we krwi), wydłużony czas krzepnięcia w testach laboratoryjnych. **Rzadko** ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) raportowano nowotwory żołądka i jelit, czerniak, stany zapalne płuc (śródmiażdżowe zapalenie płuc, zapalenie płuc), udar, zatory naczyń krwionośnych (stwardnienie tętnic), nieprawidłowości naczyń krwionośnych, słabe krążenie krwi, które powoduje drętwienie i błądność palców rąk i nóg (zespół Raynaud'a), przebarwienie skóry w postaci fioletowawych marmurkowatych plam, małe żyły blisko powierzchni skóry mogą stać się widoczne, zapalenie osierdzia, zaburzenia rytmu serca, powiększona śledziona, zwiększenie liczby czerwonych krwinek, nieprawidłowa morfologia krwinek białych, tworzenie się kamieni w pęcherzyku żółciowym, zaburzenia nerek (w tym zapalenie nerek), zaburzenia immunologiczne, takie jak sarkoidoza (wysypka, bóle stawów, gorączka), choroba posurowicza, zapalenie tkanki tłuszczowej, obrzęk naczynioruchowy (obrzęk warg, twarzy, gardła), zaburzenia tarczycy (powiększenie tarczycy, zmęczenie, utrata masy ciała), zwiększenie stężenia żelaza, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, próba samobójcza, osłabienie sprawności intelektualnej, majaczenie, zapalenie nerwu słuchowego, wzrokowego lub twarzowego, zaburzenia koordynacji lub równowagi, zwiększenie motoryki żołądka i jelit, przetoka (o różnej lokalizacji), zaburzenia jamy ustnej, w tym ból podczas połykania, złuszczenie skóry, tworzenie się pęcherzy, zaburzenia struktury włosów, zaburzenia seksualne, drgawki.

Występowanie stwardnienia rozsianego, zespołu Guillain-Barré, raka z komórek Merkela jest związane z przyjmowaniem inhibitorów TNF- α ale częstość występowania jest nieznana.

Nie zidentyfikowano na stronach URPL, EMA i FDA żadnych ostrzeżeń lub zaleceń dotyczących stosowania produktu Cimzia (certolizumab pegol).

Źródło: ChPL Cimzia

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Skuteczność kliniczna

Do przeglądu wnioskodawcy włączono następujące badania:

- 1 badanie porównujące certolizumab pegol z placebo: RAPID-PsA
- 2 badania porównujące adalimumab z placebo: Genovese 2007, ADEPT
- 2 badania porównujące etanercept z placebo: Mease 2000, Mease 2004
- 2 badania porównujące infliksymab z placebo: IMPACT, IMPACT 2
- 1 badanie porównujące golimumab z placebo: GO-REVEAL
- 2 badania porównujące ustekinumab z placebo: PSUMMIT 1, PSUMMIT 2

W analizie Agencji nie opisano wyników badań dla ustekinumabu ze względu na brak refundacji tego leku we wnioskowanym wskazaniu. Badania dotyczące komparatorów zostały wykorzystane do porównań pośrednich.

Analiza skuteczności certolizumabu pegol

Porównanie bezpośrednio z placebo

W badaniu bezpośrednio porównującym zastosowanie certolizumabu pegol względem placebo (RAPID-PsA) wykazano istotnie statystyczną przewagę na korzyść certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych punktach końcowych (odpowiedź ACR20, odpowiedź ACR50, odpowiedź ACR70, odpowiedź PsARC, odpowiedź PASI50, odpowiedź PASI75, odpowiedź PASI90, zmiana wartości HAQ-DI), zarówno w dawkach 200 mg co dwa tygodnie, 400 mg co cztery tygodnie oraz w przypadku dawki łączonej. Istotną statystycznie lepszą skuteczność CZP wykazano zarówno w 12 jak i 24 tygodniu badania. Istotną statystycznie przewagę CZP nad placebo zaobserwowano również w punkcie końcowym dotyczącym odsetka osób, które uzyskały odpowiedź ACR20 w 12 tyg. w subpopulacji pacjentów przyjmujących wcześniej co najmniej 2 LMPCh. Subpopulacja ta jest zgodna z opisaną w programie lekowym.

Porównanie pośrednie z innymi inhibitorami TNF- α

W porównaniach pośrednich w żadnym z analizowanych punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie przewagi CZP nad innymi inhibitorami TNF- α .

Istotną statystycznie przewagę na korzyść komparatora zaobserwowano w następujących punktach końcowych:

- na korzyść adalimumabu:
 - odpowiedź ACR50 w 12 tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek (200 mg co dwa tygodnie, 400 mg co cztery tygodnie oraz łączonej dawki),
 - odpowiedź PASI50 w 12 tygodniu dla dawek 400 mg co cztery tygodnie oraz łączonej dawki, a także dla wszystkich analizowanych dawek w 24 tygodniu obserwacji,
 - odpowiedź PASI75 w 24 tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek;
- na korzyść etanerceptu:
 - odpowiedź ACR20 (w 12 tygodniu);
 - odpowiedź ACR50 (w 12 tygodniu);
- na korzyść infliksymabu:
 - odpowiedź ACR20 (w 12. - 14. - 16. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź ACR50 (w 12. - 14. - 16. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek oraz w 24 tygodniu dla dawki 400 mg co cztery tygodnie oraz dawki łączonej),
 - odpowiedź PsARC (w 12. - 14. - 16. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź PASI50 (w 12. - 14. - 16. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź PASI75 (w 12. - 14. - 16. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - zmiana wartości HAQ-DI (w 12. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek);
- na korzyść golimumabu we wszystkich analizowanych dawkach:
 - odpowiedź ACR20 (w 12. - 14. tygodniu),
 - odpowiedź ACR50 (w 12. - 14. tygodniu),
 - odpowiedź PsARC (w 12. - 14. tygodniu),
 - odpowiedź PASI50 (w 12. - 14. i 24. tygodniu),
 - odpowiedź PASI75 (w 12. - 14. i 24. tygodniu),

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy CZP a komparatorami w zakresie następujących punktów końcowych w porównaniu z:

- adalimumabem:
 - odpowiedź ACR20 (w 12. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź ACR50 (w 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź ACR70 (w 12. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź PsARC (w 12. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź PASI50 (w 12. tygodniu dla dawki 200 mg co dwa tygodnie),
 - odpowiedź PASI75 (w 12. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź PASI90 (w 12. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - zmiana wartości HAQ-DI (w 12 i 24 tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek).
- etanerceptem:
 - odpowiedź ACR50 (w 24. tygodniu),
 - odpowiedź ACR70 (w 12. i 24 tygodniu),
 - odpowiedź PsARC (w 12. i 24. tygodniu),
 - odpowiedź PASI50 (w 12. i 24. tygodniu),

- odpowiedź PASI75 (w 12. i 24. tygodniu),
- zmiana wartości HAQ-DI (w 12. i 24. tygodniu).
- infliksymabem:
 - odpowiedź ACR20 (w 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź ACR50 (w 24. tygodniu dla dawki 200 mg co dwa tygodnie),
 - odpowiedź ACR70 (w 12. - 14. – 16. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź PsARC (w 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź PASI90 (w 12. - 14. – 16. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek).
- golimumabem:
 - odpowiedź ACR20 (w 24. tygodniu),
 - odpowiedź ACR50 (w 24. tygodniu),
 - odpowiedź ACR70 (w 12. – 14. tygodniu i 24 tygodniu),
 - odpowiedź PsARC (w 24. tygodniu),
 - odpowiedź PASI90 (w 12. – 14. i 24. tygodniu),
 - zmiana wartości HAQ-DI (w 12 i 24. tygodniu).

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Cimzia **bardzo często** ($\geq 1/10$) **zgłaszano** zakażenia bakteryjne o dowolnej lokalizacji (nagromadzenie ropy, zakażenia wirusowe (w tym opryszczka, półpasiec i grypa), gorączkę, podwyższone ciśnienie tętnicze krwi, wysypkę lub swędzenie, bóle głowy (w tym migrena, zaburzenia czucia, takie jak: drętwienie, mrowienie, uczucie pieczenia, uczucie osłabienia i złe samopoczucie ogólne, ból, zaburzenia krwi, zaburzenia wątroby, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, nudności. **Niezbyt często** ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) występowały uczulenia, w tym alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i alergiczne reakcje na lek (w tym wstrząs anafilaktyczny), przeciwciała skierowane przeciwko tkankom własnego organizmu, nowotwory krwi i układu chłonnego takie jak białaczka i chłoniak, nowotwory narządów miękkich (w tym piersi, płuc, jajnika), nowotwory skóry, przedrakowe zmiany skórne, guzy łagodne (niezłośliwe) i torbiele (w tym również skóry), zaburzenia serca, w tym osłabienie mięśnia sercowego, niewydolność serca, zawał serca, uczucie dyskomfortu lub ucisku na klatkę piersiową, nieprawidłowy rytm serca, w tym nieregularne uderzenia serca, obrzęki (twarzy lub nóg), objawy tocznia (bóle stawów, wysypki skórne, nadwrażliwość na światło i gorączka), zapalenie naczyń, posocznica, gruźlica, zakażenia grzybicze, schorzenia i stany zapalne układu oddechowego (w tym astma, brak tchu, kaszel, niedrożność zatok, zapalenie opłucnej lub trudności w oddychaniu), zaburzenia żołądkowe, w tym nagromadzenie płynu w jamie brzusznej, owrzodzenia (w tym owrzodzenia jamy ustnej), perforacja, rozdzęcie, zapalenie, zgaga, rozstrój, suchość w ustach, zaburzenia dróg żółciowych, zaburzenia mięśni, w tym zwiększona aktywność enzymów pochodzenia mięśniowego, zmiany stężenia różnych soli we krwi, zmiany stężenia cholesterolu lub tłuszczów we krwi, skrzepy krwi w żyłach lub w płucach, krwawienie lub wylewy podskórne, zmiana liczby krwinek, w tym zmniejszona liczba krwinek czerwonych (niedokrwistość), zmniejszona lub zwiększona liczba płytek krwi, powiększone węzły chłonne, objawy grypopodobne, dreszcze, zmiana odczuwania temperatury otoczenia, poty nocne, nagle zaczerwienienie twarzy z uczuciem gorąca, lęk i zaburzenia nastroju, takie jak depresja, zaburzenia łaknienia, zmiany masy ciała, dzwonienie w uszach, zawroty głowy, uczucie omdlewania, włącznie z utratą przytomności, zaburzenia dotyczące nerwów kończyn, w tym objawy drętwienia, mrowienia, pieczenia, zawroty głowy, drżenie mięśni, zaburzenia skóry, takie jak: wystąpienie łuszczyki lub nasilenie objawów łuszczyki, stany zapalne skóry (takie jak egzema), zaburzenia gruczołów potowych, owrzodzenia, nadwrażliwość na światło, trądzik, wypadanie włosów, przebarwienia skóry, rozdzielanie paznokci, suchość skóry i uszkodzenia skóry, upośledzenie procesów gojenia, zaburzenia nerek i dróg moczowych, w tym upośledzenie wydolności nerek, obecność krwi w moczu oraz zaburzenia w oddawaniu moczu, zaburzenia cyklu miesięczkowego, w tym brak krwawienia bądź krwawienie obfite lub nieregularne, zaburzenia piersi, zapalenie gałki ocznej i powieki, zaburzenia widzenia, zaburzenia łzawienia, zwiększenie niektórych parametrów krwi (zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej we krwi), wydłużony czas krzepnięcia w testach laboratoryjnych. **Rzadko** ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) raportowano nowotwory żołądka i jelit, czerniak, stany zapalne płuc (śródmiąższowe zapalenie płuc, zapalenie płuc), udar, zatory naczyń krwionośnych (stwardnienie tętnic), nieprawidłowości naczyń krwionośnych, słabe krążenie krwi, które powoduje drętwienie i bladość palców rąk i nóg (zespół Raynaud'a), przebarwienie skóry w postaci fioletowawych marmurkowatych plam, małe żyły blisko powierzchni skóry mogą stać się widoczne, zapalenie osierdzia, zaburzenia rytmu serca, powiększona śledziona, zwiększenie liczby czerwonych krwinek, nieprawidłowa morfologia krwinek białych, tworzenie się kamieni w pęcherzyku żółciowym, zaburzenia nerek (w tym zapalenie nerek), zaburzenia immunologiczne, takie jak sarkoidoza (wysypka, bóle stawów, gorączka), choroba posurowicza, zapalenie tkanki tłuszczowej, obrzęk naczynioruchowy (obrzęk warg, twarzy, gardła), zaburzenia tarczycy (powiększenie tarczycy, zmęczenie, utrata masy ciała), zwiększenie

stężenia żelaza, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, próba samobójcza, osłabienie sprawności intelektualnej, majaczenie, zapalenie nerwu słuchowego, wzrokowego lub twarzowego, zaburzenia koordynacji lub równowagi, zwiększenie motoryki żołądka i jelit, przetoka (o różnej lokalizacji), zaburzenia jamy ustnej, w tym ból podczas połykania, złuszczenie skóry, tworzenie się pęcherzy, zaburzenia struktury włosów, zaburzenia seksualne, drgawki.

Występowanie stwardnienia rozsianego, zespołu Guillain-Barré, raka z komórek Merkela jest związane z przyjmowaniem inhibitorów TNF- α ale częstość występowania jest nieznana.

Nie zidentyfikowano na stronach URPL, EMA i FDA żadnych ostrzeżeń lub zaleceń dotyczących stosowania produktu Cimzia (certolizumab pegol).

4. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji i jeśli nie wskazano inaczej, są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Nie zidentyfikowano opublikowanej analizy ekonomicznej, w której oceniano by koszty i efekty zdrowotne stosowania certolizumabu w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Zgodnie z deklaracją wnioskodawcy celem analizy jest porównanie kosztów związanych z zastosowaniem certolizumabu pegol, adalimumabu, etanerceptu, golimumabu i infliksymabu w terapii dorosłych z aktywną i postępującą postacią łuszczykowego zapalenia stawów. W analizie nie uwzględniono ustekinumabu, gdyż lek ten nie jest obecnie objęty refundacją we wnioskowanym wskazaniu.

Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów (CMA).

Porównywane interwencje

Certolizumab pegol względem adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu, golimumabu.

Perspektywa

Przyjęto perspektywę Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Ze względu na realizację świadczenia w ramach programu lekowego perspektywa wspólna płatnika publicznego oraz pacjenta jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

W analizie minimalizacji kosztów przyjęto dwuletni horyzont obserwacji (104 tygodnie).

Populacja badana

Analiza dotyczyła jednego reprezentatywnego pacjenta z ŁZS. Przyjęto założenie, że pacjent jest w wieku 47 lat (co odpowiada w przybliżeniu wiekowi populacji badań klinicznych zidentyfikowanych w przeglądzie systematycznym) oraz założenie, że 50% pacjentów stanowią kobiety (co odpowiada częstości występowania ŁZS w populacji ogólnej, tj. 1:1).

Dyskontowanie

3,5% dla efektów i 5% dla kosztów w analizie podstawowej. W analizie wrażliwości analizowano trzy warianty: 5% stopę dyskontową dla kosztów i wyników zdrowotnych, 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów oraz 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych.

Koszty

Analizowano bezpośrednie koszty medyczne związane z:

- zakupem leków (certolizumab pegol, adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab),
- podaniem leków,

- kwalifikacją do programu lekowego,
- monitorowaniem leczenia w programie lekowym.

Model

W modelu wnioskodawcy założono, że efekt w postaci QALY będzie taki sam dla wszystkich leków. Szacunki ilorazu efektów i kosztów dla leczenia w ŁZS w analizie podstawowej oparto na wartościach zmiany wyniku HAQ i PASI. W szacunkach przyjęto założenie, że przez cały czas leczenia pacjenci otrzymują założoną terapię lekami biologicznymi. W analizie wrażliwości testowano także scenariusz wynikający z wyliczenia wartości użyteczności bezpośrednio z badania RAPID-PsA z kwestionariusza EQ-5D (dane nieopublikowane przekazane przez wnioskodawcę). Horyzont analizy ilorazu efektów i kosztów ograniczono do czasu obserwacji klinicznej tj. 24 tygodni. W związku z powyższym w analizie ilorazu efektów i kosztów nie dyskontowano efektów i kosztów.

W przyjętym modelu założono, że pacjenci włączeni do analizy mają użyteczność stanu zdrowia odpowiadającą aktywnemu ŁZS.

Wyjściowe wartości HAQ i PASI ustalono na poziomie wynikającym ze średniej ważonej ze wszystkich analizowanych badań, w których podano te wartości (jako średnią \pm odchylenie standardowe), tj. 1,11 dla HAQ i 8,7 dla PASI. Oszacowana na tej podstawie wartość wyjściowa użyteczności wynosi 0,571.

Wartości użyteczności w 24. tygodniu oszacowano na podstawie wartości zmiany HAQ i PASI (w 24. tygodniu). Dane dotyczące zmiany tych parametrów dostępne były jedynie dla badania Mease 2004 (zmiana PASI) oraz RAPID-PsA, ADEPT i IMPACT 2 (zmiana HAQ). W analizie przyjęto założenie, że pacjenci osiągną liniowo docelowy stan zdrowia.

Scenariusz A1 analizy wrażliwości zakłada zysk QALY na poziomie 0,047, wartość bezpośrednio wyliczoną z badania RAPID-PsA (dane nieopublikowane). Wyjściowa wartość użyteczności dla pacjenta została wyliczona jako średnia wartość ze wszystkich grup biorących udział w badaniu (placebo oraz certolizumab 200 mg i 400 mg). W tygodniu 24. wartość użyteczności została uśredniona w grupach certolizumabu pegol wśród tych pacjentów, którzy wykazali odpowiedź PsARC. Pozostałym pacjentom przypisano wartość użyteczności leczenia standardowego. Na podstawie współczynników z badania RAPID-PsA wyliczono, że zmiana wartości użyteczności po 24 tygodniach wynosi 0,203, co przy założeniu liniowej zmiany wartości użyteczności przekłada się na średnią wartość użyteczności w 24 tygodniowym horyzoncie obserwacji równą 0,574 $((0,675+0,472)/2)$, co z kolei w horyzoncie 24 tygodni przekłada się na wartości użyteczność QALY równą 0,265 $(0,574 * 24/52 \text{ tyg.})$.

Tabela 16. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
% braku odpowiedzi	28,30%	metaanaliza wnioskodawcy
% braku odpowiedzi PASI75 po 12 tygodniach leczenia	45,60%	
% braku odpowiedzi w 24 tygodniu	30,10%	
% remisji	24,50%	
% pacjentów odchodzących z programu z innych powodów	16,50%	
% braku odpowiedzi	28,30%	
certolizumab - koszt leku (200 mg), CHB, bez RSS		zgodnie z wnioskiem
certolizumab - koszt leku (200 mg), CHB, z RSS		
adalimumab - koszt leku (40 mg), CHB	2 181,82 PLN	obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych
etanercept - koszt leku (50 mg), CHB	1 048,95 PLN	
infliksymab - koszt leku (za 100 mg), CHB	1 508,22 PLN	

golimumab - koszt leku (50 mg), CHB	3 881,68 PLN	
koszt podania leków stosowanych podskórnice	pierwsze – 104,00 PLN kolejne – 0 PLN	pierwsze – przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu kolejne – samodzielne przyjęcie leku przez pacjenta
koszt podania infl ksymbabu	468,00 PLN	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu
koszt monitorowania	748,80 PLN	diagnostyka w programie leczenia łuszczykowego zapalenia stawów
koszt włączenia do programu	325,00 PLN	kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych

Ograniczenia według wnioskodawcy

Jako ograniczenia analizy wnioskodawca wymienia:

- stosunkowo krótki horyzont czasowy analizy (ŁZS jest chorobą przewlekłą i leczenie najczęściej kontynuuje się znacznie dłużej niż dwa lata);
- zastosowanie jako ceny preparatów zawierających infliksymab ceny najtańszego generycznego preparatu Remsima, wprowadzonego na listę leków finansowanych w ramach programu lekowego 1 stycznia 2014 (obok drugiego generycznego, minimalnie droższego preparatu infliksymbabu o nazwie Inflectra). Założenie takie fałszywie obniża prawdopodobnie koszt terapii infliksymbabem, jako że w praktyce stosowane będą wszystkie trzy preparaty zawierające infliksymab, także znacznie droższy oryginalny Remicade.

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.)

Zdaniem Agencji analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących przewagi przedmiotowego leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 17. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych	TAK	

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?		
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	Nie pominięto.

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Model przedstawiony przez wnioskodawcę sprawdzono poprzez inspekcję formuł, wprowadzenie wartości skrajnych do modelu i obserwowanie kierunku zmian oraz zweryfikowanie wartości wejściowych. Konstrukcję modelu oceniono jako prawidłową, nie zidentyfikowano też błędów rachunków. Analiza wrażliwości poprawna, testująca wszystkie istotne parametry analizy. Dodatkowo przedstawiono analizę ilorazu kosztu i efektu zdrowotnego. W ramach obliczeń własnych zdecydowano się przedstawić wyniki dla cen substancji czynnych na podstawie najnowszego komunikatu DGL NFZ.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 18. Koszty całkowite i inkrementalne terapii prowadzonej w czasie 2 lat, bez RSS [PLN]

Lek	Koszt leku	Kosz podania	Koszty monitorowania	Koszt włączenia	SUMA
Certolizumab		104,00	1 461,94	325,00	
Adalimumab	61 725,45	104,00	1 461,94	325,00	63 616,39
Etanercept	58 800,31	104,00	1 461,94	325,00	60 691,25
Infliksymab	55 661,79	4 035,47	1 461,94	325,00	61 484,21
Golimumab	52 107,03	104,00	1 461,94	325,00	53 997,97
Koszty inkrementalne vs certolizumab					
Adalimumab		0,00	0,00	0,00	
Etanercept		0,00	0,00	0,00	
Infliksymab		3 931,47	0,00	0,00	
Golimumab		0,00	0,00	0,00	

Tabela 19. Koszty całkowite i inkrementalne terapii prowadzonej w czasie 2 lat, z RSS [PLN]

Lek	Koszt leku	Kosz podania	Koszty monitorowania	Koszt włączenia	SUMA
Certolizumab		104,00	1 461,94	325,00	
Adalimumab	61 725,45	104,00	1 461,94	325,00	63 616,39
Etanercept	58 800,31	104,00	1 461,94	325,00	60 691,25
Infliksymab	55 661,79	4 035,47	1 461,94	325,00	61 484,21

Golimumab	52 107,03	104,00	1 461,94	325,00	53 997,97
Koszty inkrementalne vs certolizumab					
Adalimumab		0,00	0,00	0,00	
Etanercept		0,00	0,00	0,00	
Infliksymab		3 931,47	0,00	0,00	
Golimumab		0,00	0,00	0,00	

Wyniki analizy minimalizacji kosztów wnioskodawcy, wariant bez RSS, wskazują, że dwuletnia terapia certolizumabem jest droższa od terapii adalimumabem o [redacted] PLN, od terapii etanerceptem o [redacted] PLN, od terapii infliksymabem o [redacted] PLN i o [redacted] PLN od terapii golimumabem. Natomiast w wariantcie z RSS terapia certolizumabem jest tańsza od terapii adalimumabem o [redacted] PLN, od terapii etanerceptem o [redacted] PLN, od terapii infliksymabem o [redacted] PLN i o [redacted] PLN od terapii golimumabem.

Uzupełniająco wnioskodawca przedstawił oszacowanie ilorazu kosztu i efektu po 24 tygodniach leczenia. CER dla certolizumabu wynosi [redacted] PLN bez i [redacted] PLN z RSS. Wartości CUR dla komparatorów wynoszą od 95 tys. PLN dla adalimumabu do 82 tys. PLN dla golimumabu.

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Maksymalna cena zbytu netto certolizumabu, przy której koszt dwuletniej terapii nie jest wyższy niż koszt terapii adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem i golimumabem wynosi odpowiednio [redacted] PLN, [redacted] PLN, [redacted] PLN i [redacted] PLN. Wynik należy porównać z wnioskowaną cenę zbytu netto w wysokości [redacted] PLN.

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 20. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	Koszty inkrementalne infliksymab vs certolizumab	Względna zmiana w stosunku do wartości w analizie podstawowej	Maksymalna cena zbytu netto, przy której koszt dwuletniej terapii nie jest wyższy niż koszt terapii infliksymabem
Średnia waga pacjentów włączonych do programu – 85,6 kg	65,7 kg	brak zmiany wnioskowania bez RSS [redacted] PLN z RSS	-21,05%	[redacted] PLN
	105,5 kg	[redacted] PLN bez RSS brak zmiany wnioskowania z RSS	21,05%	[redacted] PLN

Zmianę wnioskowania powoduje zmiana średniej wagi pacjenta dla porównania certolizumabu i infliksymabu (dawka infliksimabu zależy od masy ciała pacjenta). W wariantcie z RSS i dla najniższej średniej wagi pacjenta dwuletnia terapia certolizumabem jest droższa od terapii infliksymabem o [redacted] PLN, natomiast w wariantcie bez RSS i dla najwyższej średniej wagi pacjentów dwuletnia terapia certolizumabem jest tańsza od terapii infliksymabem o [redacted] PLN.

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

W obliczeniach własnych wykorzystano ceny leków zawierających substancje czynne adalimumab, etanercept, golimumab i infliksimab na podstawie komunikatu DGL NFZ o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków w okresie od stycznia do sierpnia 2014 r.¹. W przypadku preparatów zawierających substancję czynną infliksymab wykorzystano najniższą otrzymaną cenę.

¹ <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6405&szukana=EAN>, ostatni dostęp dnia 23.12.2014 r.

Tabela 21. Koszty całkowite i inkrementalne terapii prowadzonej w czasie 2 lat, bez RSS [PLN]

Lek	Koszt leku	Kosz podania	Koszy monitorowania	Koszt włączenia	SUMA	Maksymalna cena zbytu netto, przy której koszt dwuletniej terapii nie jest wyższy niż koszt terapii komparatorem
Koszty inkrementalne vs certolizumab						
Adalimumab		0,00	0,00	0,00		
Etanercept		0,00	0,00	0,00		
Infliksymab						
Golimumab		0,00	0,00	0,00		

Tabela 22. Koszty całkowite i inkrementalne terapii prowadzonej w czasie 2 lat, z RSS [PLN]

Lek	Koszt leku	Kosz podania	Koszy monitorowania	Koszt włączenia	SUMA	Maksymalna cena zbytu netto, przy której koszt dwuletniej terapii nie jest wyższy niż koszt terapii komparatorem
Koszty inkrementalne vs certolizumab						
Adalimumab		0,00	0,00	0,00		
Etanercept		0,00	0,00	0,00		
Infliksymab						
Golimumab		0,00	0,00	0,00		

Wyniki analizy minimalizacji kosztów wykorzystującej ceny substancji czynnych na podstawie komunikatu DGL NFZ, wariant bez RSS, wskazują, że dwuletnia terapia certolizumabem jest droższa od terapii adalimumabem o [redacted] PLN, od terapii etanerceptem o [redacted] PLN, od terapii infliksymabem o [redacted] PLN i o [redacted] PLN od terapii golimumabem. Natomiast w wariantcie z RSS terapia certolizumabem jest tańsza od terapii adalimumabem o [redacted] PLN, od terapii etanerceptem o [redacted] PLN, ale droższa od terapii infliksymabem o [redacted] PLN i o [redacted] PLN od terapii golimumabem.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

W analizie porównano koszty związanych z zastosowaniem certolizumabu pegol, adalimumabu, etanerceptu, golimumabu i infliksymabu w terapii dorosłych z aktywną i postępującą postacią łuszczykowego zapalenia stawów (analiza minimalizacji kosztów). Perspektywa NFZ, dwuletni horyzont czasowy.

Wyniki analizy minimalizacji kosztów wnioskodawcy, wariant bez RSS, wskazują, że dwuletnia terapia certolizumabem jest droższa od terapii adalimumabem o [redacted] PLN, od terapii etanerceptem o [redacted] PLN, od terapii infliksymabem o [redacted] PLN i o [redacted] PLN od terapii golimumabem. Natomiast w wariantcie z RSS terapia certolizumabem jest tańsza od terapii adalimumabem o [redacted] PLN, od terapii etanerceptem o [redacted] PLN, od terapii infliksymabem o [redacted] PLN i o [redacted] PLN od terapii golimumabem.

Maksymalna cena zbytu netto certolizumabu, przy której koszt dwuletniej terapii nie jest wyższy niż koszt terapii adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem i golimumabem wynosi odpowiednio [redacted] PLN, [redacted] PLN, [redacted] PLN i [redacted] PLN. Wynik należy porównać z wnioskowaną cenę zbytu netto w wysokości [redacted] PLN.

W analizie wrażliwości zmianę wnioskowania powoduje zmiana średniej wagi pacjenta dla porównania certolizumabu i infliksymabu (dawka infliksymabu zależy od masy ciała pacjenta). W wariantcie z RSS i dla najniższej średniej wagi pacjenta dwuletnia terapia certolizumabem jest droższa od terapii infliksymabem o [redacted] PLN, natomiast w wariantcie bez RSS i dla najwyższej średniej wagi pacjentów dwuletnia terapia certolizumabem jest tańsza od terapii infliksymabem o [redacted] PLN.

Agencja przeprowadziła obliczenia własne. Wyniki analizy minimalizacji kosztów wykorzystującej ceny substancji czynnych na podstawie komunikatu DGL NFZ, wariant bez RSS, wskazują, że dwuletnia terapia

certolizumabem jest droższa od terapii adalimumabem o [] PLN, od terapii etarneceptem o [] PLN, od terapii infliksymabem o [] PLN i o [] PLN od terapii golimumabem. Natomiast w wariancie z RSS terapia certolizumabem jest tańsza od terapii adalimumabem o [] PLN, od terapii etarneceptem o [] PLN, ale droższa od terapii infliksymabem o [] PLN i o [] PLN od terapii golimumabem.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wnioskodawcy była ocena wpływu na system opieki zdrowotnej związanego z zastosowaniem certolizumabu, golimumabu, adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu w terapii dorosłych z aktywną i postępującą postacią łuszczycowego zapalenia stawów. W analizie nie uwzględniono ustekinumabu, gdyż lek ten nie jest obecnie objęty refundacją we wnioskowanym wskazaniu.

Populacja i wielkość sprzedaży

Populację stanowią dorośli pacjenci (wiek ≥ 18 lat) z rozpoznaniem łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym. Przyjęto założenie, że liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana jest tożsama z liczebnością pacjentów kwalifikowanych do programu lekowego. Szacunki liczebności populacji oparto na założeniu, że liczba pacjentów w programie zwiększa się liniowo w czasie zgodnie z danymi z rejestru. Średnia masa ciała pacjentów wynosi 85,6 kg.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z punktu widzenia płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (104 tygodnie) dla 2015 i 2016 roku.

Kluczowe założenia

Zmiany rynku leków biologicznych analizowano w trzech scenariuszach: najbardziej prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym. Podstawą prognozowania w tych scenariuszach było arbitralne założenie o podziale rynku między poszczególne leki w programie. We wszystkich scenariuszach założono, że udział infliksymabu pozostanie na obecnym poziomie. Założenie to wynika z niskiego udziału infliksymabu w rynku, co prawdopodobnie związane jest ze sposobem podanie tego leku (podanie dożylnie w ramach hospitalizacji).

Analiza wpływu na budżet zawiera scenariusz obecny (minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją przedmiotowej technologii) oraz nowy (minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją certolizumabu). Tak zdefiniowana analiza objęła scenariusze nowe, tj. najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny.

W scenariuszu najbardziej prawdopodobnym założono, że:

- udział wszystkich pozostałych dostępnych leków biologicznych będzie równy i będzie wynosił 23,8% niezależnie od linii leczenia,
- liczebność populacji leczonej odpowiada średnim szacunkom.

W scenariuszu minimalnym założono, że:

- udział dwóch nowych leków na listach refundacyjnych (golimumabu i certolizumabu) wynosi tyle ile udział infliksymabu. W scenariuszu założono, że pozostałe leki (adalimumab i etanercept) dzielą rynek między siebie w proporcjach odzwierciedlających obecny udział tych leków na rynku (niezależnie od linii leczenia).
- liczebność populacji leczonej odpowiada minimalnym szacunkom.

W scenariuszu maksymalnym założono, że:

- udział golimumabu pozostaje na minimalnym poziomie (takim jak udział infliksymabu), a udział certolizumabu odpowiada udziałowi adalimumabu, który jest wyższy od udziału etanerceptu proporcjonalnie do obecnej sytuacji na rynku.
- liczebność populacji leczonej odpowiada maksymalnym szacunkom.

We wszystkich nowych scenariuszach założono, że udział infliksymabu pozostanie na obecnym poziomie. Wnioskowana technologia jest kwalifikowana do istniejącej grupy limitowej (1104.0, Certolizumab pegol).

Koszty

Analizowano bezpośrednie koszty medyczne związane z:

- zakupem leków (certolizumab pegol, adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab),
- podaniem leków,
- kwalifikacją do programu lekowego,
- monitorowaniem leczenia w programie lekowym.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 23. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	NIE	Nie prognozowano przekroczenia całkowitego budżetu na refundację.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Nie pominięto.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Nie pominięto.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek (tożsame z populacją pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku)	od 651 do 766 pacjentów (styczeń 2015 – grudzień 2016)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. aktualny)	0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	od 5 do 80 pacjentów (styczeń 2015 – grudzień 2016)

Wyniki analizy

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant najbardziej prawdopodobny (perspektywa płatnika publicznego, bez RSS) [PLN]

	Scenariusz obecny	Scenariusz nowy	Wydatki inkrementalne
2015 r.			
Adalimumab			
Certolizumab pegol			
Etanercept			
Infliximab			
Golimumab			
Suma	38 040 126	38 113 589	73 462
2016 r.			
Adalimumab			
Certolizumab pegol			
Etanercept			
Infliximab			
Golimumab			
Suma	41 476 981	41 237 978	-239 003

Szacowane łączne wydatki płatnika publicznego w analizowanej populacji chorych z łuszczykowym zapaleniem stawów, w latach 2015-2016, w scenariuszu obecnym, w którym chorzy nie otrzymują preparatu Cimzia wyniosą odpowiednio ok. 38,04-41,48 mln zł, natomiast w scenariuszu nowym bez uwzględnienia RSS, wyniosą od ok. 38,11 (w 2015 roku) do 41,24 mln zł (w 2016 roku).

Inkrementalne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w związku z rozszerzeniem wskazań refundacyjnych dla Cimzia w leczeniu ŁZS wyniosą w latach 2015 i 2016, kolejno ok. 73 tys. zł i -239 tys. zł (wariant bez RSS). Oszczędności wynikają z zastępowania adalimumabu tańszym golimumabem.

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant najbardziej prawdopodobny (perspektywa płatnika publicznego, z RSS) [PLN]

	Scenariusz obecny	Scenariusz nowy	Wydatki inkrementalne
2015 r.			
Adalimumab			
Certolizumab pegol			
Etanercept			
Infliximab			
Golimumab			
Suma			
2016 r.			
Adalimumab			
Certolizumab pegol			
Etanercept			

	Scenariusz obecny	Scenariusz nowy	Wydatki inkrementalne
Infliximab			
Golimumab			
Suma			

Szacowane łączne wydatki płatnika publicznego w analizowanej populacji chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów, w latach 2015-2016, w scenariuszu obecnym, w którym chorzy nie otrzymują preparatu Cimzia wyniosą odpowiednio ok. [redacted] PLN, natomiast w scenariuszu nowym z uwzględnieniem RSS, wyniosą od ok. [redacted] (w 2015 roku) do [redacted] PLN (w 2016 roku).

Inkrementalne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w związku z rozszerzeniem wskazań refundacyjnych dla Cimzia w leczeniu ŁZS wyniosą w latach 2015 i 2016, kolejno ok. [redacted] PLN i [redacted] PLN (wariant z RSS). Oszczędności wynikają z zastępowania adalimumabu tańszym certolizumabem i golimumabem.

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne [PLN]

	Preparat	2015	2016
SCENARIUSZ MINIMALNY	Adalimumab		
	Certolizumab pegol		
	Etanercept		
	Infliximab		
	Golimumab		
	Suma		260 712
SCENARIUSZ MAKSYMALNY	Adalimumab		
	Certolizumab pegol		
	Etanercept		
	Infliximab		
	Golimumab		
	Suma		379 628

Wg analizy wpływu na budżet przedstawionej przez wnioskodawcę w scenariuszu minimalnym wprowadzenie leku Cimzia we wnioskowanym wskazaniu będzie związane ze zmianą całkowitych kosztów związanych z prowadzeniem leczenia w stosunku do scenariusza obecnego i spowoduje wzrost wydatków ze strony płatnika publicznego, który wyniesie ok. 261 tys. PLN ([redacted] PLN z RSS) w 2015 roku i ok. 235 tys. PLN ([redacted] PLN z RSS) w 2016 roku.

Wg analizy wpływu na budżet przedstawionej przez wnioskodawcę w scenariuszu maksymalnym zmiana całkowitych kosztów związanych z prowadzeniem leczenia analizowanymi lekami w stosunku do scenariusza obecnego wyniesie ok. 380 tys. PLN ([redacted] PLN z RSS) w 2015 roku i ok. 480 tys. PLN [redacted] PLN z RSS) w 2016 roku.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W obliczeniach własnych wykorzystano ceny leków zawierających substancje czynne adalimumab, etanercept, golimumab i infliksimab na podstawie komunikatu DGL NFZ o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków w okresie od stycznia do sierpnia 2014 r.²

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant najbardziej prawdopodobny (perspektywa płatnika publicznego) [PLN]

	2015	2016
	Bez RSS	
Adalimumab		
Certolizumab pegol		
Etanercept		
Infliximab		

² <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6405&szukana=EAN>, ostatni dostęp dnia 23.12.2014 r.

	2015	2016
Golimumab		
Suma	159 682,09	- 103 518,33
Z RSS		
Adalimumab		
Certolizumab pegol		
Etanercept		
Infliximab		
Golimumab		
Suma		

Inkrementalne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w związku z rozszerzeniem wskazań refundacyjnych dla Cimzia w leczeniu ŁZS wyniosą w latach 2015 i 2016, kolejno ok. 160 tys. PLN i -104 tys. PLN w wariantcie bez RSS i ok. [redacted] PLN i [redacted] PLN w wariantcie z RSS.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

W analizie rozpatrywano skutki objęcia refundacją leku Cimzia w ramach zaproponowanego programu lekowego, w nowej grupie limitowej. Perspektywa NFZ, horyzont dwuletni (2015-2016). Analizowano bezpośrednie koszty medyczne związane z zakupem i podaniem leków (certolizumab pegol, adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab) oraz kwalifikacją i monitorowaniem programu lekowego.

Inkrementalne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w związku z rozszerzeniem wskazań refundacyjnych dla Cimzia w leczeniu ŁZS wyniosą w latach 2015 i 2016, kolejno ok. 73 tys. zł i -239 tys. zł (wariant bez RSS) oraz ok. [redacted] PLN i [redacted] PLN (wariant z RSS). Oszczędności wynikają z zastępowania adalimumabu tańszym golimumabem.

Inkrementalne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w związku z rozszerzeniem wskazań refundacyjnych dla Cimzia w leczeniu ŁZS wyniosą w latach 2015 i 2016, kolejno ok. 160 tys. PLN i -104 tys. PLN w wariantcie bez RSS i ok. [redacted] PLN i [redacted] PLN w wariantcie z RSS.

Agencja przeprowadziła obliczenia własne wykorzystując ceny substancji czynnych na podstawie komunikatu DGL NFZ. Inkrementalne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w związku z rozszerzeniem wskazań refundacyjnych dla Cimzia w leczeniu ŁZS wyniosą w latach 2015 i 2016, kolejno ok. 160 tys. PLN i -104 tys. PLN w wariantcie bez RSS i ok. [redacted] PLN i [redacted] PLN w wariantcie z RSS.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag do zaproponowanego RSS.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

W zaproponowanym programie lekowym zastrzeżenie wzbudza dawkowanie. Według programu certolizumab należy przyjmować w dawce 400 mg w 0, 2 i 4 tygodniu a następnie 200 mg co dwa tygodnie. Po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie rozważyć można zastosowanie dawki podtrzymującej i wynosi ona **400 mg co dwa tygodnie**. Oznaczałoby to zwiększenie dawki w okresie podtrzymującym. Zaproponowana dawka podtrzymująca różni się również od tej opisanej w ChPL i przyjmowanej przez pacjentów w badaniu klinicznym RAPID-PsA. W ChPL i w badaniu RAPID-PsA wynosiła ona **400 mg co 4 tygodnie**.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Opis odnalezionych rekomendacji klinicznych znajduje się w rozdziale 3.1.1 *Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu*.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych przeprowadzonego przez wnioskodawcę i zweryfikowanych przez Agencję (w dniu 11 grudnia 2014 r.) odnaleziono 2 aktualne rekomendacje na stronach organizacji działających w ochronie zdrowia oraz agencji HTA:

- 2 rekomendacje pozytywne z ograniczeniem (SMC 2014; AWMSG 2014).

W celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych użyto następujących słów kluczowych: Cimzia, certolizumab pegol. Odnalezione rekomendacje zostały uzupełnione o informacje wnioskodawcy i przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 29. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
AWMSG (Walia), 2014	Certolizumab pegol (Cimzia)	Rekomendacja pozytywna z ograniczeniem Certolizumab pegol (Cimzia), w skojarzeniu z metotreksatem, są zalecane jako opcja terapeutyczna w ramach NHS Walii w leczeniu aktywnego ŁZS u dorosłych, w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie preparatami modyfikującymi przebieg choroby. Certolizumab pegol może być stosowany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest nieodpowiednie. Zalecenia te znajdują zastosowanie jedynie w sytuacji, gdy wykorzystywany jest Wales Patient Access Scheme . Certolizumab pegol powinien być stosowany zgodnie z obowiązującymi narodowymi zaleceniami.
SMC (Szkocja), 2014	Certolizumab pegol (Cimzia)	Rekomendacja pozytywna z ograniczeniem Certolizumab pegol (Cimzia), w skojarzeniu z metotreksatem jest zalecany w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, w przypadku gdy odpowiedź na poprzednie LMPCh jest nieodpowiednia. Certolizumab pegol może być podawany w monoterapii w przypadku nietolerancji metotreksatu lub w przypadku gdy kontynuowanie leczenia metotreksatem jest niewłaściwe. Certolizumab pegol może być stosowany wyłącznie u pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi na próbę leczenia oddzielnie lub skojarzeniu z co najmniej dwoma LMPCh. W rekomendacji SMC bierze się pod uwagę korzyści PAS (Patient Access Scheme), który znacznie podwyższa koszt-efektywność terapii. SMC zaleca refundację certolizumabu pegol jedynie w ramach PAS lub przy uzyskaniu takiej samej lub niższej ceny leku.

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 30. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące leku Cimzia (certolizumab) w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	USA	MAYO 2014	+			
Rekomendacje refundacyjne	Walia	AWMSG 2014		+		
	Szkocja	SMC 2014		+		

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 31. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	NIE	-	-	-
Belgia	NIE	-	-	-
Bułgaria	NIE	-	-	-
Chorwacja	brak danych			
Cypr	NIE	-	-	-
Czechy	NIE	-	-	-
Dania	TAK	100%	Wymagane jest potwierdzenie leczenia przez lekarza specjalistę.	NIE
Estonia	NIE	-	-	-
Finlandia	NIE	-	-	-
Francja	NIE	-	-	-
Grecja	TAK	100%	Brak.	NIE
Hiszpania	NIE	-	-	-
Holandia	TAK	100%	Brak.	NIE
Irlandia	NIE	-	-	-
Islandia	NIE	-	-	-
Liechtenstein	NIE	-	-	-
Litwa	NIE	-	-	-
Luksemburg	NIE	-	-	-
Łotwa	NIE	-	-	-
Malta	NIE	-	-	-
Niemcy	TAK	100%	Brak.	NIE
Norwegia	TAK	100%	Wymagane jest potwierdzenie leczenia przez lekarza specjalistę.	NIE
Portugalia	NIE	-	-	-
Rumunia	NIE	-	-	-
Słowacja	NIE	-	-	-
Słowenia	NIE	-	-	-
Szwajcaria	NIE	-	-	-

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Szwecja	TAK	100%	Brak.	NIE
Węgry	NIE	-	-	-
Wielka Brytania	TAK	100%	Brak.	TAK
Włochy	NIE	-	-	-


Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Cimzia (certolizumab) jest finansowany w 7 krajach UE i EFTA (informacje z 30 krajów; nie zostały podane dane dla Chorwacji). Poziom refundacji 100%. W Danii i Norwegii wymagane jest potwierdzenie leczenia przez specjalistę. Instrument podziału ryzyka jest stosowany w Wielkiej Brytanii. Spośród krajów o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*³ (w tabeli oznaczone przez pogrubienie) lek jest finansowany w Grecji.

³ Kraje o PKB *per capita* +/-15% względem Polski: Estonia, Łotwa, Litwa, Węgry, Chorwacja, Słowacja, Grecja, Portugalia. Informacja na podstawie komunikatu AOTM (<http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=830>, 22.10.2014 r.).

11. Opinie ekspertów

Tabela 32. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania leku Cimzia (certolizumab) w łuszczycowe zapalenie stawów o przebiegu agresywnym

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
płk prof. dr hab. n. med. Witold Tlustochowicz	Leki anty TNF alfa stanowią leczenie uzupełniające w łuszczycowym zapaleniu stawów w przypadku nieskuteczności leczenia klasycznymi syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (metotreksat, sulfasalazyna, cyklosporyna, leflunomid). W przypadku dactylitis i zapalenia ścięgien, gdzie leczenie powyższe jest nieskuteczne, stanowią istotne uzupełnienie niesteroidowych leków przeciwzapalnych i miejscowych wstrzyknięć glikokortykosteroidów. Stosowanie ich jest objęte standardami europejskimi leczenia tej choroby.	-	Certolizumab jest kolejnym lekiem anty TNF na rynku polskim w tym wskazaniu. Ponieważ nie wykazuje żadnej przewagi nad innymi lekami tej grupy cena rocznego leczenia nie powinna być wyższa od poprzednich. Jednak w moim przekonaniu jedynym uzasadnieniem do refundacji tego leku jest obniżenie ceny tej grupy leków do kosztów leczenia biopodobnym infliksimabem. Jeśli jest wyższa to brak uzasadnienie do wprowadzenia go do programu lekowego. Program, w przeciwieństwie do już realizowanego, jest napisany dobrze i odzwierciedla obecne rekomendacje leczenia tej choroby. W jego treści proponuję uszczegółowienie zapisu pkt. 4.b). poprzez dodanie „łącznie” w miejscu: „podawanych kolejno przez okres co najmniej 4 tygodnie łącznie ... itd.”. Jak też w pkt 3.4) dodać pkt e). liczba bolesnych przyczepów ścięgien 1 lub mniej. Ostatnie ma na celu wprowadzenie kryteriów oceny skuteczności leczenia chorych przy dominujących objawach zapalenia ścięgien.
dr n. med. Bogdan Batko	Argumenty za refundacją Certolizumabu Pegol (CZP) w ramach programu lekowego: <ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność i bezpieczeństwo leku potwierdzono w dużym, wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym (RAPID-PsA), w którym uczestniczyło 409 pacjentów z aktywną postacią ŁZS. • Skuteczność CZP dotyczy poprawy w zakresie zapalenia stawów, sprawności fizycznej, dactylitis, enthesitis, zmian skórnych mierzonych w skali PASI oraz w zmian w obrębie paznokci. • Podawany podskórnie co 2 tygodnie stanowi dogodną do stosowania postać leku. • Zwraca uwagę szybki początek działania leku oraz krótki okres do uzyskania pierwszych efektów leczenia. 	-	Uwzględniając dostępne dowody naukowe wydaje się zasadnym refundowanie certolizumabu w leczeniu zdefiniowanej w ramach programu lekowego populacji pacjentów z aktywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym leku) przy założeniu co najmniej porównywalnej efektywności kosztowej z innymi lekami neutralizującymi TNF alfa.
prof. dr hab. n. med. Maria Majdan	Do inhibitorów TNF stosowanych w leczeniu ŁZS należą etanercept, adalimumab, infliksymab, golimumab. Ich skuteczność w leczeniu ŁZS potwierdziło wiele badań klinicznych oraz praktyka kliniczna. Tym niemniej ze względu na pierwotną i wtórną nieskuteczność terapii, u części chorych związanej ze zjawiskiem immunogenności ciągle poszukiwane są nowe bardziej skuteczne, bezpieczne, wygodne w praktyce klinicznej – metody leczenia ŁZS. Do takiej nowej opcji terapeutycznej należy inhibitor TNF nowej generacji – certolizumab pegol wprowadzony do reumatologicznej praktyki	Uważam, że lek powinien być dostępny w ramach programu lekowego.	Ze względu na różnice w budowie molekularnej i mniejsze ryzyko immunogenności które to zjawisko może być istotnym problemem u chorych na ŁZS uważam, że lek powinien jako opcja terapeutyczna być dostępny do leczenia aktywnych postaci ŁZS.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>klinicznej w Europie w 2009 roku początkowo do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów. Certolizumab pegol (preparat Cimzia) został zatwierdzony do stosowania w ŁZS przez FDA i EMA w drugiej połowie 2013 roku. Certolizumab pegol ma unikalną budowę molekularną różną od pozostałych inhibitorów TNF i przez to charakteryzuje się mniejszą immunogennością. Został szczegółowo przebadany w badaniach klinicznych o akronimie RAPID-PsA.</p>		
	<p>Powinna być finansowana ze środków publicznych - w istniejącym już programie lekowym znajdują się już inne inhibitory TNF jak adalimumab, etanercept, golimumab, infliximab.</p>	<p>Nie znajduję argumentów przeciw.</p>	<p>Moje obawy budzi dawkowanie cyklosporyny jako leku modyfikującego 5 mg/kg oraz sulfasalazyny 3-4 g/dobę. Natomiast co do cyklosporyny to z uwagi na jej nefrotoksyczność nie powinno się w programie lekowym wpisywać dawki 5 mg/kg - w badaniach klinicznych porównywano dawki 3 mg.kg lub 3-4 mg/kg i stąd dla bezpieczeństwa chorych należałoby określić dawkę od 3-5 mg/kg. W praktyce klinicznej bezpieczniej jest podawać 2,5-3 mg/kg m.c.</p> <p>Na podstawie badań klinicznych zalecana dawka SSZ wynosi 2 g/dobę (w odniesieniu do zapalenia stawów nie wykazano lepszego efektu klinicznego większych dawek niż 2 g/dobę; zastosowanie większych dawek może mieć uzasadnienie przy współwystępowaniu chorób zapalnych jelit.</p> <p>Moje obawy budzi też zapis ograniczający czas leczenia certolizumabem - do 18 miesięcy . Nie ma rekomendacji leczenia, które by zalecały odstawianie inhibitora TNF w przypadku jego skuteczności - jest to rozwiązanie bardzo kontrowersyjne - sztywne ustawienie maksymalnego czasu leczenia 18 miesięcy.</p> <p>Ponadto dość niefortunny jest zapis wymagający nagłego odstawienia leku, a nie stopniowego zmniejszania dawki leku lub odstępu między nimi, co z punktu widzenia finansów publicznych może się okazać korzystne. Obecnie większość chorych ma nawroty choroby po nagłym odstawieniu bardzo szybko i wymaga ponownego włączenia, a koncepcja stopniowego odstawienia dostosowana indywidualnie do chorego zgodnie z rekomendacjami międzynarodowymi byłaby bardziej uzasadniona.</p>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest lek Cimzia (certolizumab pegol), 200 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 2 ampułkostrzykawki w opakowaniu, EAN 5909990734894 stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”.

Lek miałby być dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego. Zastosowanie certolizumabu pegol w łuszczycowym zapaleniu stawów nie stanowiło jeszcze przedmiotu prac Agencji. Produkt leczniczy zawierający certolizumab pegol był przedmiotem obrad Rady ale w innych niż wnioskowane wskazaniach.

Problem zdrowotny

Łuszczycowe zapalenie stawów jest przewlekłą autoimmunologiczną chorobą zapalną, zaliczaną do grupy spondyloartropatii. Choroba charakteryzuje się występowaniem zapalenia stawów obwodowych, kręgosłupa lub przyczepów ścięgniowych u osoby z łuszczycą skóry lub paznokci.

Zapalenie stawów występuje u około 5-30% chorych na łuszczycę, stanowiących ok. 2% populacji. Choroba występuje równie często u kobiet i u mężczyzn, jednak postać z zajęciem stawów kręgosłupa występuje 3 razy częściej u mężczyzn. ŁZS rozpoczyna się zazwyczaj między 20. a 50. r.ż., zdarza się również postać młodzieńcza, przeważnie pomiędzy 9. a 12. r.ż.

Głównym celem leczenia chorych na ŁZS jest długoterminowe utrzymanie możliwie jak najwyższej jakości życia zależnej od stanu zdrowia poprzez: kontrolę objawów, zapobieganie postępowi zmian strukturalnych, normalizację stanu funkcjonalnego i udziału w życiu społecznym. Leczenie ŁZS obejmuje edukację chorego, rehabilitację, leczenie farmakologiczne oraz ortopedyczne.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory wnioskodawca wskazał: adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab, ustekinumab.

Wybór komparatorów uznano za zasadny. Jednak w niniejszej analizie nie przedstawiono wyników badań dla ustekinumabu ze względu na brak refundacji tego leku w Polsce.

Skuteczność kliniczna

Do przeglądu wnioskodawcy włączono następujące badania:

- 1 badanie porównujące certolizumab pegol z placebo: RAPID-PsA
- 2 badania porównujące adalimumab z placebo: Genovese 2007, ADEPT
- 2 badania porównujące etanercept z placebo: Mease 2000, Mease 2004
- 2 badania porównujące infliksymab z placebo: IMPACT, IMPACT 2
- 1 badanie porównujące golimumab z placebo: GO-REVEAL
- 2 badania porównujące ustekinumab z placebo: PSUMMIT 1, PSUMMIT 2

W analizie Agencji nie opisano wyników badań dla ustekinumabu ze względu na brak refundacji tego leku we wnioskowanym wskazaniu. Badania dotyczące komparatorów zostały wykorzystane do porównań pośrednich.

Analiza skuteczności certolizumabu pegol

Porównanie bezpośrednie z placebo

W badaniu bezpośrednio porównującym zastosowanie certolizumabu pegol względem placebo (RAPID-PsA) wykazano istotnie statystyczną przewagę na korzyść certolizumabu pegol we wszystkich analizowanych

punktach końcowych (odpowiedź ACR20, odpowiedź ACR50, odpowiedź ACR70, odpowiedź PsARC, odpowiedź PASI50, odpowiedź PASI75, odpowiedź PASI90, zmiana wartości HAQ-DI), zarówno w dawkach 200 mg co dwa tygodnie, 400 mg co cztery tygodnie oraz w przypadku dawki łączonej. Istotną statystycznie lepszą skuteczność CZP wykazano zarówno w 12 jak i 24 tygodniu badania. Istotną statystycznie przewagę CZP nad placebo zaobserwowano również w punkcie końcowym dotyczącym odsetka osób, które uzyskały odpowiedź ACR20 w 12 tyg. w subpopulacji pacjentów przyjmujących wcześniej co najmniej 2 LMPCh. Subpopulacja ta jest zgodna z opisaną w programie lekowym.

Porównanie pośrednie z innymi inhibitorami TNF- α

W porównaniach pośrednich w żadnym z analizowanych punktów końcowych nie wykazano istotnej statystycznie przewagi CZP nad innymi inhibitorami TNF- α .

Istotną statystycznie przewagę na korzyść komparatora zaobserwowano w następujących punktach końcowych:

- na korzyść adalimumabu:
 - odpowiedź ACR50 w 12 tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek (200 mg co dwa tygodnie, 400 mg co cztery tygodnie oraz łączonej dawki),
 - odpowiedź PASI50 w 12 tygodniu dla dawek 400 mg co cztery tygodnie oraz łączonej dawki, a także dla wszystkich analizowanych dawek w 24 tygodniu obserwacji,
 - odpowiedź PASI75 w 24 tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek;
- na korzyść etanerceptu:
 - odpowiedź ACR20 (w 12 tygodniu);
 - odpowiedź ACR50 (w 12 tygodniu);
- na korzyść infliksymabu:
 - odpowiedź ACR20 (w 12. - 14. - 16. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź ACR50 (w 12. - 14. - 16. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek oraz w 24 tygodniu dla dawki 400 mg co cztery tygodnie oraz dawki łączonej),
 - odpowiedź PsARC (w 12. - 14. - 16. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź PASI50 (w 12. - 14. - 16. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź PASI75 (w 12. - 14. - 16. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - zmiana wartości HAQ-DI (w 12. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek);
- na korzyść golimumabu we wszystkich analizowanych dawkach:
 - odpowiedź ACR20 (w 12. - 14. tygodniu),
 - odpowiedź ACR50 (w 12. - 14. tygodniu),
 - odpowiedź PsARC (w 12. - 14. tygodniu),
 - odpowiedź PASI50 (w 12. - 14. i 24. tygodniu),
 - odpowiedź PASI75 (w 12. - 14. i 24. tygodniu),

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy CZP a komparatorami w zakresie następujących punktów końcowych w porównaniu z:

- adalimumabem:
 - odpowiedź ACR20 (w 12. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź ACR50 (w 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź ACR70 (w 12. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź PsARC (w 12. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź PASI50 (w 12. tygodniu dla dawki 200 mg co dwa tygodnie),
 - odpowiedź PASI75 (w 12. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź PASI90 (w 12. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - zmiana wartości HAQ-DI (w 12 i 24 tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek).
- etanerceptem:
 - odpowiedź ACR50 (w 24. tygodniu),
 - odpowiedź ACR70 (w 12. i 24 tygodniu),
 - odpowiedź PsARC (w 12. i 24. tygodniu),
 - odpowiedź PASI50 (w 12. i 24. tygodniu),
 - odpowiedź PASI75 (w 12. i 24. tygodniu),
 - zmiana wartości HAQ-DI (w 12. i 24. tygodniu).
- infliksymabem:
 - odpowiedź ACR20 (w 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
 - odpowiedź ACR50 (w 24. tygodniu dla dawki 200 mg co dwa tygodnie),

- odpowiedź ACR70 (w 12. - 14. – 16. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
- odpowiedź PsARC (w 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek),
- odpowiedź PASI90 (w 12. - 14. – 16. i 24. tygodniu dla wszystkich analizowanych dawek).
- golimumabem:
 - odpowiedź ACR20 (w 24. tygodniu),
 - odpowiedź ACR50 (w 24. tygodniu),
 - odpowiedź ACR70 (w 12. – 14. tygodniu i 24 tygodniu),
 - odpowiedź PsARC (w 24. tygodniu),
 - odpowiedź PASI90 (w 12. – 14. i 24. tygodniu),

zmiana wartości HAQ-DI (w 12 i 24. tygodniu).

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Cimzia **bardzo często** ($\geq 1/10$) **zgłaszano** zakażenia bakteryjne o dowolnej lokalizacji (nagromadzenie ropy, zakażenia wirusowe (w tym opryszczka, półpasiec i grypa), gorączkę, podwyższone ciśnienie tętnicze krwi, wysypkę lub swędzenie, bóle głowy (w tym migrena, zaburzenia czucia, takie jak: drętwienie, mrowienie, uczucie pieczenia, uczucie osłabienia i złe samopoczucie ogólne, ból, zaburzenia krwi, zaburzenia wątroby, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, nudności. **Niezbyt często** ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) występowały uczulenia, w tym alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i alergiczne reakcje na lek (w tym wstrząs anafilaktyczny), przeciwciała skierowane przeciwko tkankom własnego organizmu, nowotwory krwi i układu chłonnego takie jak białaczka i chłoniak, nowotwory narządów mięszkowych (w tym piersi, płuc, jajnika), nowotwory skóry, przedrakowe zmiany skórne, guzy łagodne (niezłośliwe) i torbiele (w tym również skóry), zaburzenia serca, w tym osłabienie mięśnia sercowego, niewydolność serca, zawał serca, uczucie dyskomfortu lub ucisku na klatkę piersiową, nieprawidłowy rytm serca, w tym nieregularne uderzenia serca, obrzęki (twarzy lub nóg), objawy tocznia (bóle stawów, wysypki skórne, nadwrażliwość na światło i gorączka), zapalenie naczyń, posocznica, gruźlica, zakażenia grzybicze, schorzenia i stany zapalne układu oddechowego (w tym astma, brak tchu, kaszel, niedrożność zatok, zapalenie opłucnej lub trudności w oddychaniu), zaburzenia żołądkowe, w tym nagromadzenie płynu w jamie brzusznej, owrzodzenia (w tym owrzodzenia jamy ustnej), perforacja, rozdzęcie, zapalenie, zgaga, rozstrój, suchość w ustach, zaburzenia dróg żółciowych, zaburzenia mięśni, w tym zwiększona aktywność enzymów pochodzenia mięśniowego, zmiany stężenia różnych soli we krwi, zmiany stężenia cholesterolu lub tłuszczów we krwi, skrzepy krwi w żyłach lub w płucach, krwawienie lub wylewy podskórne, zmiana liczby krwinek, w tym zmniejszona liczba krwinek czerwonych (niedokrwistość), zmniejszona lub zwiększona liczba płytek krwi, powiększone węzły chłonne, objawy grypopodobne, dreszcze, zmiana odczuwania temperatury otoczenia, poty nocne, nagłe zaczerwienienie twarzy z uczuciem gorąca, lęk i zaburzenia nastroju, takie jak depresja, zaburzenia łaknienia, zmiany masy ciała, dzwonięcie w uszach, zawroty głowy, uczucie omdlewania, włącznie z utratą przytomności, zaburzenia dotyczące nerwów kończyn, w tym objawy drętwienia, mrowienia, pieczenia, zawroty głowy, drżenie mięśni, zaburzenia skóry, takie jak: wystąpienie łuszczycy lub nasilenie objawów łuszczycy, stany zapalne skóry (takie jak egzema), zaburzenia gruczołów potowych, owrzodzenia, nadwrażliwość na światło, trądzik, wypadanie włosów, przebarwienia skóry, rozdzielanie paznokci, suchość skóry i uszkodzenia skóry, upośledzenie procesów gojenia, zaburzenia nerek i dróg moczowych, w tym upośledzenie wydolności nerek, obecność krwi w moczu oraz zaburzenia w oddawaniu moczu, zaburzenia cyklu miesięczkowego, w tym brak krwawienia bądź krwawienie obfite lub nieregularne, zaburzenia piersi, zapalenie gałki ocznej i powieki, zaburzenia widzenia, zaburzenia łzawienia, zwiększenie niektórych parametrów krwi (zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej we krwi), wydłużony czas krzepnięcia w testach laboratoryjnych. **Rzadko** ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) raportowano nowotwory żołądka i jelit, czerniak, stany zapalne płuc (śródmięszkowe zapalenie płuc, zapalenie płuc), udar, zatory naczyń krwionośnych (stwardnienie tętnic), nieprawidłowości naczyń krwionośnych, słabe krążenie krwi, które powoduje drętwienie i bladość palców rąk i nóg (zespół Raynaud'a), przebarwienie skóry w postaci fioletowawych marmurkowatych plam, małe żyły blisko powierzchni skóry mogą stać się widoczne, zapalenie osierdzia, zaburzenia rytmu serca, powiększona śledziona, zwiększenie liczby czerwonych krwinek, nieprawidłowa morfologia krwinek białych, tworzenie się kamieni w pęcherzyku żółciowym, zaburzenia nerek (w tym zapalenie nerek), zaburzenia immunologiczne, takie jak sarkoidoza (wysypka, bóle stawów, gorączka), choroba posurowicza, zapalenie tkanki tłuszczowej, obrzęk naczynioruchowy (obrzęk warg, twarzy, gardła), zaburzenia tarczycy (powiększenie tarczycy, zmęczenie, utrata masy ciała), zwiększenie stężenia żelaza, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, próba samobójcza, osłabienie sprawności intelektualnej, majaczenie, zapalenie nerwu słuchowego, wzrokowego lub twarzowego, zaburzenia koordynacji lub równowagi, zwiększenie motoryki żołądka i jelit, przetoka (o różnej lokalizacji), zaburzenia jamy ustnej, w tym ból podczas połykania, złuszczenie skóry, tworzenie się pęcherzy, zaburzenia struktury włosów, zaburzenia seksualne, drgawki.

Występowanie stwardnienia rozsianego, zespołu Guillain-Barré, raka z komórek Merkela jest związane z przyjmowaniem inhibitorów TNF- α ale częstość występowania jest nieznana.

Nie zidentyfikowano na stronach URPL, EMA i FDA żadnych ostrzeżeń lub zaleceń dotyczących stosowania produktu Cimzia (certolizumab pegol).

Analiza minimalizacji kosztów

W analizie porównano koszty związanych z zastosowaniem certolizumabu pegol, adalimumabu, etanerceptu, golimumabu i infliksymabu w terapii dorosłych z aktywną i postępującą postacią łuszczycowego zapalenia stawów (analiza minimalizacji kosztów). Perspektywa NFZ, dwuletni horyzont czasowy.

Wyniki analizy minimalizacji kosztów wnioskodawcy, wariant bez RSS, wskazują, że dwuletnia terapia certolizumabem jest droższa od terapii adalimumabem o [redacted] PLN, od terapii etanerceptem o [redacted] PLN, od terapii infliksymabem o [redacted] PLN i o [redacted] PLN od terapii golimumabem. Natomiast w wariantcie z RSS terapia certolizumabem jest tańsza od terapii adalimumabem o [redacted] PLN, od terapii etanerceptem o [redacted] PLN, od terapii infliksymabem o [redacted] PLN i o [redacted] PLN od terapii golimumabem.

Maksymalna cena zbytu netto certolizumabu, przy której koszt dwuletniej terapii nie jest wyższy niż koszt terapii adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem i golimumabem wynosi odpowiednio [redacted] PLN, [redacted] PLN, [redacted] PLN i [redacted] PLN. Wynik należy porównać z wnioskowaną cenę zbytu netto w wysokości [redacted] PLN.

W analizie wrażliwości zmianę wnioskowania powoduje zmiana średniej wagi pacjenta dla porównania certolizumabu i infliksymabu (dawka infliksimabu zależy od masy ciała pacjenta). W wariantcie z RSS i dla najniższej średniej wagi pacjenta dwuletnia terapia certolizumabem jest droższa od terapii infliksymabem o [redacted] PLN, natomiast w wariantcie bez RSS i dla najwyższej średniej wagi pacjentów dwuletnia terapia certolizumabem jest tańsza od terapii infliksymabem o [redacted] PLN.

Agencja przeprowadziła obliczenia własne. Wyniki analizy minimalizacji kosztów wykorzystującej ceny substancji czynnych na podstawie komunikatu DGL NFZ, wariant bez RSS, wskazują, że dwuletnia terapia certolizumabem jest droższa od terapii adalimumabem o [redacted] PLN, od terapii etanerceptem o [redacted] PLN, od terapii infliksymabem o [redacted] PLN i o [redacted] PLN od terapii golimumabem. Natomiast w wariantcie z RSS terapia certolizumabem jest tańsza od terapii adalimumabem o [redacted] PLN, od terapii etanerceptem o [redacted] PLN, ale droższa od terapii infliksymabem o [redacted] PLN i o [redacted] PLN od terapii golimumabem.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W analizie rozpatrywano skutki objęcia refundacją leku Cimzia w ramach zaproponowanego programu lekowego, w nowej grupie limitowej. Perspektywa NFZ, horyzont dwuletni (2015-2016). Analizowano bezpośrednie koszty medyczne związane z zakupem i podaniem leków (certolizumab pegol, adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab) oraz kwalifikacją i monitorowaniem programu lekowego.

Inkrementalne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w związku z rozszerzeniem wskazań refundacyjnych dla Cimzia w leczeniu ŁZS wyniosą w latach 2015 i 2016, kolejno ok. 73 tys. zł i -239 tys. zł (wariant bez RSS) oraz ok. [redacted] PLN i [redacted] PLN (wariant z RSS). Oszczędności wynikają z zastępowania adalimumabu tańszym golimumabem.

Inkrementalne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w związku z rozszerzeniem wskazań refundacyjnych dla Cimzia w leczeniu ŁZS wyniosą w latach 2015 i 2016, kolejno ok. 160 tys. PLN i -104 tys. PLN w wariantcie bez RSS i ok. [redacted] PLN i [redacted] PLN w wariantcie z RSS.

Agencja przeprowadziła obliczenia własne wykorzystując ceny substancji czynnych na podstawie komunikatu DGL NFZ. Inkrementalne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w związku z rozszerzeniem wskazań refundacyjnych dla Cimzia w leczeniu ŁZS wyniosą w latach 2015 i 2016, kolejno ok. 160 tys. PLN i -104 tys. PLN w wariantcie bez RSS i ok. [redacted] PLN i [redacted] PLN w wariantcie z RSS.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag do zaproponowanego RSS.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W zaproponowanym programie lekowym zastrzeżenie wzbudza dawkowanie. Według programu certolizumab należy przyjmować w dawce 400 mg w 0, 2 i 4 tygodniu a następnie 200 mg co dwa tygodnie. Po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie rozważyć można zastosowanie dawki podtrzymującej i wynosi ona **400 mg co dwa tygodnie**. Oznaczałoby to zwiększenie dawki w okresie podtrzymującym. Zaproponowana dawka podtrzymująca różni się również od tej opisanej w ChPL i przyjmowanej przez pacjentów w badaniu klinicznym RAPID-PsA. W ChPL i w badaniu RAPID-PsA wynosiła ona **400 mg co 4 tygodnie**.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono jedną pozytywną rekomendację kliniczną MAYO 2014 oraz dwie rekomendacje finansowe pozytywne z ograniczeniami (AWMSG 2014 i SMC 2014).

13. Źródła

13.1. Piśmiennictwo

- AAD 2010** American Academy of Dermatology Work Group et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *J. Am. Acad. Dermatol.* 65, 137–174 (2011).
- Aaltonen 2012** Aaltonen, K. J. et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in treatment of rheumatoid arthritis. *PLoS One* 7, e30275 (2012).
- AWMSG 2014** Final Appraisal Recommendation. Certolizumab pegol (Cimzia®) 200 mg solution for injection. AWMSG 2014
- BSR 2012** Coates L, Tillett W, Chandler D, Helliwell P, Korendowych E, Kyle S, McInnes IB, Oliver S, Ormerod A, Smith C, Symmons D, Waldron N, McHugh NJ. The British Society for Rheumatology 2012 guidelines for the treatment of psoriatic arthritis with biologics. at <http://www.rheumatology.org.uk/includes/documents/cm_docs/2012/b/bsr_guidelines_2012_treatment_of_psoriatic_arthritis_with_biologics.pdf>
- Desai 2012** Desai, R. J. et al. Mixed treatment comparison of the treatment discontinuations of biologic disease-modifying antirheumatic drugs in adults with rheumatoid arthritis. *Ann. Pharmacother.* 46, 1491–1505 (2012).
- EULAR 2012** Gossec, L. et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann. Rheum. Dis.* 71, 4–12 (2012).
- GRAPPA 2009/SSR (ESPOGUIA) 2010** Ritchlin, C. T. et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 68, 1387–1394 (2009).
- Hadjinicolaou 2011** Hadjinicolaou, A. V. et al. Non-infectious pulmonary complications of newer biological agents for rheumatic diseases--a systematic literature review. *Rheumatol. Oxf. Engl.* 50, 2297–2305 (2011).
- KK 2012** Stanisławska-Biernat E., Świerkot J., Tłustochowicz W.: Spondyloartropatie. Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. *Reumatologia*, 2012; 2: 93-102.
- Kristensen 2011** Kristensen, L. E. et al. The number needed to treat for second-generation biologics when treating established rheumatoid arthritis: a systematic quantitative review of randomized controlled trials. *Scand. J. Rheumatol.* 40, 1–7 (2011).
- MAYO 2014** Psoriatic arthritis. Treatments and drugs. Mayo Clinic. at <<http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/psoriatic-arthritis/basics/treatment/con-20015006>>
- PTD 2010** Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, Gliński W, Kaszuba A, Placek W, Rudnicka L, Reich A. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące stosowania leków biologicznych w łuszczycy zwyczajnej i stawowej (łuszczycowym zapaleniu stawów). *Przegl Dermatol* 2010, 97, 1–13
- Puszczewicz 2010** *Reumatologia*. Pod red.: Mariusza Puszczewicza. Warszawa: Medical Tribune Polska, [2010]
- SIGN 2010** Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults. A national clinical guideline. SIGN 2010. at <<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign121.pdf>>
- Singh 2011** Singh, J. A. et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD008794 (2011). doi:10.1002/14651858.CD008794.pub2
- SMC 2014** Certolizumab pegol, 200mg/mL, solution for injection in pre-filled syringe (Cimzia®), SMC 2014
- Society of Rheumatology 2013** Carneiro, S. et al. Recommendations for the management and treatment of psoriatic arthritis. *Rev. Bras. Reumatol.* 53, 227–241 (2013).
- Stanisławska-Biernat 2012** Ewa Stanisławska-Biernat, Jerzy Świerkot, Witold Tłustochowicz, Spondyloartropatie, *Reumatologia* 2012; 50, 2: 93–102
- Tran 2013** Tran T.N. Caspard H. Magrini F. Incidence density of serious infection, opportunistic infection, and tuberculosis associated with biologic treatment in patients with rheumatoid arthritis - A systematic evaluation of the literature Open Access Rheumatology: Research and Reviews (2013) 5 (21-32). Date of Publication: 19 Mar 2013

13.2. Tabele szczegółowe dotyczące bezpieczeństwa

Certolizumab vs placebo

Tabela 33. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa – certolizumab vs placebo

Punkt końcowy	Dawka certolizumabu	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)	
Zdarzenia niepożądane ogółem	200 mg	138	94 (68,1)	136	92 (67,6)	1,01 (0,86; 1,19)
	400 mg	135	96 (71,1)	136	92 (67,6)	1,05 (0,90; 1,23)
	200 mg+400 mg	273	190 (69,6)	136	92 (67,6)	1,03 (0,89; 1,18)
Poważne zdarzenia niepożądane	200 mg	138	4 (2,9)	136	2 (1,5)	1,97 (0,37; 10,58)
	400 mg	135	6 (4,4)	136	2 (1,5)	3,02 (0,62; 14,71)
	200 mg+400 mg	273	10 (3,7)	136	2 (1,5)	2,49 (0,55; 11,21)
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	200 mg	138	4 (2,9)	136	2 (1,5)	1,97 (0,37; 10,58)
	400 mg	135	6 (4,4)	136	2 (1,5)	3,02 (0,62; 14,71)
	200 mg+400 mg	273	10 (3,7)	136	2 (1,5)	2,49 (0,55; 11,21)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	200 mg	138	39 (28,3)	136	37 (27,2)	1,04 (0,71; 1,52)
	400 mg	135	41 (30,4)	136	37 (27,2)	1,12 (0,77; 1,62)
	200 mg+400 mg	273	80 (29,3)	136	37 (27,2)	1,08 (0,77; 1,50)
Infekcje	200 mg	138	60 (43,5)	136	52 (38,2)	1,14 (0,85; 1,51)
	400 mg	135	54 (40,0)	136	52 (38,2)	1,05 (0,78; 1,41)
	200 mg+400 mg	273	114 (41,8)	136	52 (38,2)	1,09 (0,85; 1,41)
Poważne infekcje	200 mg	138	2 (1,4)	136	1 (0,7)	1,97 (0,18; 21,48)
	400 mg	135	2 (1,5)	136	1 (0,7)	2,01 (0,18; 21,96)
	200 mg+400 mg	273	4 (1,5)	136	1 (0,7)	1,99 (0,22; 17,66)
Infekcje górnych dróg oddechowych	200 mg	138	38 (27,5)	136	21 (15,4)	1,78 (1,11; 2,87)
	400 mg	135	38 (28,1)	136	21 (15,4)	1,82 (1,13; 2,94)
	200 mg+400 mg	273	76 (27,8)	136	21 (15,4)	1,80 (1,16; 2,79)

Adalimumab vs placebo

Tabela 34. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa – adalimumab vs placebo

Punkt końcowy	Badanie	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)	NNTH (95%CI)
		N	n (%)	N	n (%)		
Zdarzenia niepożądane ogółem	Genovese 2007	51	27 (52,9)	49	39 (79,6)	0,67 (0,50; 0,89)	3,8 (2,5; 11,4)
Poważne zdarzenia niepożądane	ADEPT	151	5 (3,3)	162	7 (4,3)	0,77 (0,25; 2,36)	-
	Genovese 2007	51	1 (2,0)	49	2 (4,1)	0,48 (0,04; 5,13)	-
	Metaanaliza (fixed model)					0,70 (0,25; 1,93)	-

w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	ADEPT	153	3 (2,0)	162	1 (0,6)	3,18 (0,33; 30,21)	-
	Genovese 2007	51	2 (3,9)	51	1 (2,0)	2,00 (0,19; 21,37)	-
	Metaanaliza (fixed model)					2,58 (0,51; 13,08)	-
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	Genovese 2007 [^]	51	14* (27,5)	49	14* (28,6)	0,96 (0,51; 1,80)	-
Infekcje	Genovese 2007 [^]	51	16** (31,4)	49	9** (18,4)	1,71 (0,83; 3,50)	-
Poważne infekcje	Genovese 2007	51	0 (0,0)	49	1 (2,0)	0,32 (0,01; 7,68)	-
Infekcje górnych dróg oddechowych	ADEPT	151	19 (12,6)	162	24 (14,8)	0,85 (0,49; 1,49)	-
	Genovese 2007	51	7 (13,7)	49	4 (8,2)	1,68 (0,52; 5,39)	-
	Metaanaliza (fixed model)					0,97 (0,59; 1,61)	-

* wyliczone z procentów; [^]do 12. tygodnia.

** wyliczone z procentów – niezgodność z odsetkami podanymi w publikacji (32,7% i 17,6%);

Etanercept vs placebo

Tabela 35. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa – etanercept vs placebo

Punkt końcowy	Badanie	Etanercept		Placebo		RR (95% CI)	NNTH (95%CI)
		N	n (%)	N	n (%)		
Poważne zdarzenia niepożądane	Mease 2000	30	0 (0,0)	30	1 (3,3)	0,33 (0,01; 7,87)	-
	Mease 2004	101	4 (4,0)	104	0 (0,0)	9,26 (0,51; 169,90)	
	Metaanaliza (random model)					1,86 (0,07; 49,92)	
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	Mease 2004	101	1 (1,0)	104	1 (1,0)	1,03 (0,07; 16,24)	-
Infekcje górnych dróg oddechowych	Mease 2004	101	21 (20,8)	104	24 (23,1)	0,90 (0,54; 1,51)	-

Infliksymab vs placebo

Tabela 36. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa – infliksymab vs placebo

Punkt końcowy	Badanie	Infliksymab		Placebo		RR (95% CI)	NNTH (95%CI)
		N	n (%)	N	n (%)		
Zdarzenia niepożądane	IMPACT	52	38 (73,1)	51	33 (64,7)	1,13 (0,87; 1,47)	-
Poważne zdarzenia niepożądane	IMPACT	52	1 (1,9)	51	1 (2,0)	0,98 (0,06; 15,26)	-
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń	IMPACT	52	2 (3,8)	51	1 (1,9)	2,00 (0,19; 21,38)	-

w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym

niepożądanych	IMPACT 2	100	5 (5,0)	100	2 (2,0)	2,50 (0,50; 12,59)	-
	Metaanaliza (fixed model)					2,33 (0,61; 8,85)	-
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	IMPACT	52	29 (55,8)	51	24 (47,1)	1,19 (0,81; 1,73)	-
Infekcje górnych dróg oddechowych	IMPACT	52	1 (1,9)	51	5 (9,8)	0,20 (0,02; 1,62)	-

Golimumab vs placebo

Tabela 37. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa – golimumab vs placebo

Punkt końcowy	Badanie	Golimumab 50 mg		Placebo		RR (95% CI)	NNTH (95%CI)
		N	n (%)	N	n (%)		
Zdarzenia niepożądane ogółem	GO-REVEAL	146	99 (67,8)	113	67 (59,3)	1,14 (0,95; 1,38)	-
Poważne zdarzenia niepożądane	GO-REVEAL	146	3 (2,1)	113	7 (6,2)	0,33 (0,09; 1,25)	-
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	GO-REVEAL	146	0 (0,0)	113	0 (0,0)	-	-
Infekcje	GO-REVEAL	146	48 (32,9)	113	27 (23,9)	1,38 (0,92; 2,06)	-
Poważne infekcje	GO-REVEAL	146	1 (0,7)	113	4 (3,5)	0,19 (0,02; 1,71)	-
Infekcje górnych dróg oddechowych	GO-REVEAL	146	17 (11,6)	113	7 (6,2)	1,88 (0,81; 4,38)	-

Bezpieczeństwo leczenia - porównanie pośrednie**Certolizumab vs adalimumab**

Tabela 38. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa – certolizumab vs adalimumab

Punkt końcowy	Dawka certolizumabu	Certolizumab vs placebo (RR 95%CI)	Adalimumab vs placebo (RR 95%CI)	Porównanie pośrednie (RR 95%CI) Certolizumab vs adalimumab
Zdarzenia niepożądane	200 mg	1,01 (0,86; 1,19)	0,67 (0,50; 0,89)	1,51 (1,08; 2,10)
	400 mg	1,05 (0,90; 1,23)	0,67 (0,50; 0,89)	1,57 (1,13; 2,18)
	200 mg+400 mg	1,03 (0,89; 1,18)	0,67 (0,50; 0,89)	1,54 (1,12; 2,12)
Poważne zdarzenia niepożądane	200 mg	1,31 (0,47; 3,69)	0,70 (0,25; 1,94)	1,87 (0,44; 8,00)
	400 mg	2,18 (0,85; 5,57)	0,70 (0,25; 1,94)	3,11 (0,78; 12,51)
	200 mg+400 mg	1,74 (0,72; 4,22)	0,70 (0,25; 1,94)	2,49 (0,64; 9,62)
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	200 mg	1,97 (0,37; 10,58)	2,55 (0,50; 13,05)	0,77 (0,07; 8,01)
	400 mg	3,02 (0,62; 14,71)	2,55 (0,50; 13,05)	1,18 (0,12; 11,5)
	200 mg+400 mg	2,49 (0,55; 11,21)	2,55 (0,50; 13,05)	0,98 (0,11; 9,00)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	200 mg	1,04 (0,71; 1,52)	0,96 (0,51; 1,80)	1,08 (0,52; 2,26)
	400 mg	1,12 (0,77; 1,62)	0,96 (0,51; 1,80)	1,17 (0,56; 2,43)
	200 mg+400 mg	1,08 (0,77; 1,50)	0,96 (0,51; 1,80)	1,13 (0,55; 2,30)
Infekcje	200 mg	1,14 (0,85; 1,51)	1,71 (0,83; 3,50)	0,67 (0,31; 1,45)
	400 mg	1,05 (0,78; 1,41)	1,71 (0,83; 3,50)	0,61 (0,28; 1,34)
	200 mg+400 mg	1,09 (0,85; 1,41)	1,71 (0,83; 3,50)	0,64 (0,30; 1,37)
Poważne infekcje	200 mg	1,97 (0,18; 21,48)	0,32 (0,01; 7,68)	6,16 (0,10; 368,83)
	400 mg	2,01 (0,18; 21,96)	0,32 (0,01; 7,68)	6,28 (0,10; 378,76)
	200 mg+400 mg	1,99 (0,22; 17,66)	0,32 (0,01; 7,68)	6,22 (0,12; 332,92)
Infekcje górnych dróg oddechowych	200 mg	1,78 (1,11; 2,87)	0,98 (0,57; 1,69)	1,82 (0,88; 3,74)
	400 mg	1,82 (1,13; 2,94)	0,98 (0,57; 1,69)	1,86 (0,90; 3,83)
	200 mg+400 mg	1,80 (1,16; 2,79)	0,98 (0,57; 1,69)	1,84 (0,91; 3,69)

Certolizumab vs etanercept

Tabela 39. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa – certolizumab vs etanercept

Punkt końcowy	Dawka certolizumabu	Certolizumab vs placebo (RR 95%CI)	etanercept vs placebo (RR 95%CI)	Porównanie pośrednie (RR 95%CI) Certolizumab vs etanercept
Poważne zdarzenia niepożądane	200 mg	1,31 (0,47; 3,69)	1,86 (0,07; 49,92)	0,70 (0,02; 22,02)
	400 mg	2,18 (0,85; 5,57)	1,86 (0,07; 49,92)	1,17 (0,04; 35,71)
	200 mg+400 mg	1,74 (0,72; 4,22)	1,86 (0,07; 49,92)	0,94 (0,03; 28,08)
Przerwanie leczenia z powodu	200 mg	1,97 (0,37; 10,58)	1,03 (0,07; 16,24)	1,91 (0,08; 46,83)

w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym

zdarzeń niepożądanych	400 mg	3,02 (0,62; 14,71)	1,03 (0,07; 16,24)	2,93 (0,13; 68,43)
	200 mg+400 mg	2,49 (0,55; 11,21)	1,03 (0,07; 16,24)	2,42 (0,11; 54,35)
Infekcje górnych dróg oddechowych	200 mg	1,78 (1,11; 2,87)	0,90 (0,54; 1,51)	1,98 (0,98; 3,98)
	400 mg	1,82 (1,13; 2,94)	0,90 (0,54; 1,51)	2,02 (1,00; 4,08)
	200 mg+400 mg	1,80 (1,16; 2,79)	0,90 (0,54; 1,51)	2,00 (1,02; 3,93)

Certolizumab vs infliksymab

Tabela 40. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa – certolizumab vs infliksymab

Punkt końcowy	Dawka certolizumabu	Certolizumab vs placebo (RR 95%CI)	Infliksymab vs placebo (RR 95%CI)	Porównanie pośrednie (RR 95%CI) Certolizumab vs infliksymab
Zdarzenia niepożądane	200 mg	1,01 (0,86; 1,19)	1,13 (0,87; 1,47)	0,89 (0,66; 1,22)
	400 mg	1,05 (0,90; 1,23)	1,13 (0,87; 1,47)	0,93 (0,68; 1,26)
	200 mg+400 mg	1,03 (0,89; 1,18)	1,13 (0,87; 1,47)	0,91 (0,68; 1,23)
Poważne zdarzenia niepożądane	200 mg	1,31 (0,47; 3,69)	0,98 (0,06; 15,26)	1,34 (0,07; 25,66)
	400 mg	2,18 (0,85; 5,57)	0,98 (0,06; 15,26)	2,22 (0,12; 41,43)
	200 mg+400 mg	1,74 (0,72; 4,22)	0,98 (0,06; 15,26)	1,78 (0,10; 32,50)
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	200 mg	1,97 (0,37; 10,58)	2,33 (0,61; 8,85)	0,85 (0,10; 7,22)
	400 mg	3,02 (0,62; 14,71)	2,33 (0,61; 8,85)	1,30 (0,16; 10,30)
	200 mg+400 mg	2,49 (0,55; 11,21)	2,33 (0,61; 8,85)	1,07 (0,14; 8,02)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	200 mg	1,04 (0,71; 1,52)	1,19 (0,81; 1,73)	0,87 (0,51; 1,50)
	400 mg	1,12 (0,77; 1,62)	1,19 (0,81; 1,73)	0,94 (0,55; 1,60)
	200 mg+400 mg	1,08 (0,77; 1,50)	1,19 (0,81; 1,73)	0,91 (0,55; 1,50)
Infekcje górnych dróg oddechowych	200 mg	1,78 (1,11; 2,87)	0,20 (0,02; 1,62)	8,90 (0,94; 84,27)
	400 mg	1,82 (1,13; 2,94)	0,20 (0,02; 1,62)	9,10 (0,96; 86,22)
	200 mg+400 mg	1,80 (1,16; 2,79)	0,20 (0,02; 1,62)	9,00 (0,96; 84,59)

Certolizumab vs golimumab

Tabela 41. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa – certolizumab vs golimumab

Punkt końcowy	Dawka certolizumabu	Certolizumab vs placebo (RR 95%CI)	Golimumab vs placebo (RR 95%CI)	Porównanie pośrednie (RR 95%CI) Certolizumab vs golimumab
Zdarzenia niepożądane	200 mg	1,01 (0,86; 1,19)	1,14 (0,95; 1,38)	0,89 (0,69; 1,13)
	400 mg	1,05 (0,90; 1,23)	1,14 (0,95; 1,38)	0,92 (0,72; 1,17)
	200 mg+400 mg	1,03 (0,89; 1,18)	1,14 (0,95; 1,38)	0,90 (0,72; 1,14)
Poważne zdarzenia niepożądane	200 mg	1,31 (0,47; 3,69)	0,33 (0,09; 1,25)	3,97 (0,75; 21,11)
	400 mg	2,18 (0,85; 5,57)	0,33 (0,09; 1,25)	6,61 (1,31; 33,28)

w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym

	200 mg+400 mg	1,74 (0,72; 4,22)	0,33 (0,09; 1,25)	5,27 (1,08; 25,73)
Infekcje	200 mg	1,14 (0,85; 1,51)	1,38 (0,92; 2,06)	0,83 (0,5; 1,36)
	400 mg	1,05 (0,78; 1,41)	1,38 (0,92; 2,06)	0,76 (0,46; 1,25)
	200 mg+400 mg	1,09 (0,85; 1,41)	1,38 (0,92; 2,06)	0,79 (0,49; 1,27)
Infekcje górnych dróg oddechowych	200 mg	1,78 (1,11; 2,87)	1,88 (0,81; 4,38)	0,95 (0,36; 2,49)
	400 mg	1,82 (1,13; 2,94)	1,88 (0,81; 4,38)	0,97 (0,37; 2,55)
	200 mg+400 mg	1,80 (1,16; 2,79)	1,88 (0,81; 4,38)	0,96 (0,37; 2,48)

14. Załączniki

- Zal. 1. [REDACTED] et al. Cimzia® (certolizumab) w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów. Analiza efektywności klinicznej. HealthQuest, Warszawa 2014
- Zal. 2. [REDACTED] et al. Certolizumab pegol w terapii łuszczycowego zapalenia stawów. Analiza minimalizacji kosztów. HealthQuest, Warszawa 2014
- Zal. 3. [REDACTED] et al. Certolizumab pegol w terapii łuszczycowego zapalenia stawów. Analiza wpływu na budżet. HealthQuest, Warszawa 2014
- Zal. 4.