



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)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.11.2016

Data ukończenia: 10.06.2016

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (VEDIM Sp. z o.o.).

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. z 2014, poz. 782 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: VEDIM Sp. z o.o.

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. z 2014, poz. 782 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 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AAD	American Academy of Dermatology
ACR	American College of Rheumatology
ADA	adalimumab
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
Alat	aminotransferaza alaninowa
AR	analiza racjonalizacyjna
ASAS	Assessments in Ankylosing Spondylitis International Society
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
Aspat	aminotransferaza asparaginianowa
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BAD	British Association of Dermatology
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BSR/BHPR	British Society of Rheumatology/British Health Professionals in Rheumatology
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CRP	białko C-reaktywne
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost-utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
CZP	certolizumab pegol
DAS	wynik aktywności choroby (disease activity score)
ETA	etanercept
EMA	European Medicines Agency
EULAR	European League Against Rheumatism
FACIT	ocena funkcjonalna terapii choroby przewlekłej (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy)
FDA	Food and Drug Administration
FGE	francuska grupa ekspertów
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GKS	glikokortykosteroidy
GOL	golimumab
GRAPPA	Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis
GUS	Główny Urząd Statystyczny

HAQ	kwestionariusz oceny zdrowia (Health Assessment Questionnaire)
HAQ-DI	index niepełnosprawności kwestonariusza oceny zdrowia (Health assessment questionnaire disability index)
HAS	Haute Autorité de Santé
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B
HGE	hiszpańska grupa ekspertów
HSTCL	chłoniak T-komórkowy wątroby i śledziony (hepatosplenic T-cell lymphoma)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
INF	infliksymb
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISR	Italian Society for Rheumatology
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LMPCh	leki modyfikujące przebieg choroby
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
MCC	rak z komórek Merkla (Merkel cell carcinoma)
MD	różnica średnich (mean difference)
MTX	metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
NYHA	New York Heart Association
OB	odczyn Bernackiego
OR	iloraz szans (odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PsARC	kryteria odpowiedzi w łuszczycowym zapaleniu stawów (Psoriatic Arthritis Response Criteria)
PSR	Portuguese Society of Rheumatology
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)

RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie 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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RZS	reumatologiczne zapalenie stawów
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SF-36	krótki formularz przeglądu zdrowia (Short Form (36) Health Survey)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Scottish Medicines Consortium
SSR	Spanish Society of Rheumatology
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	ultrasonografia
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
UV	promieniowanie ultrafioletowe
VAS	wizualna skala analogowa (Visual Analogue Scal)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	World Health Organization
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	23
3.5. Refundowane technologie medyczne	24
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	25
4. Ocena analizy klinicznej	26
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	34
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	35
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	35
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	35
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	41
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	45
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	45

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	47
4.3.	Komentarz Agencji	48
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	49
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	49
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	49
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	50
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	53
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	53
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	54
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości	54
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	57
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	58
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	60
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	62
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	63
5.4.	Komentarz Agencji	63
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	64
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	64
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	64
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	64
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	65
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	67
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	67
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	68
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	69
6.4.	Komentarz Agencji	70
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	71
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	72
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	73
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	75
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	76
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	76
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	77
12.	Kluczowe informacje i wnioski	78
13.	Źródła.....	81
14.	Załączniki.....	83

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 06.04.2016
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.2895.2015.3.KB

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
Cimzia (certolizumab pegol), 200 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 2 ampułkostrzykawki w opakowaniu, kod EAN: 5909990734894
 - Wnioskowane wskazanie:
Łuszczycowe zapalenie stawów o przebiegu agresywnym w ramach programu lekowego: „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatny
-

Proponowana cena zbytu netto:

-
-

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

UCB Pharma S.A., Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruksela, Belgia

Wnioskodawca

VEDIM Sp. z o.o., ul. Kruczkowskiego 8, 00-380 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 06.04.2016, znak PLR.4600.2895.2015.3.KB (data wpływu do AOTMiT 06.04.2016), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015, poz. 345) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Cimzia (certolizumab pegol), 200 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 2 ampułkostrzykawki w opakowaniu, kod EAN: 5909990734894 we wskazaniu: łuszczycowe zapalenie stawów o przebiegu agresywnym w ramach programu lekowego: „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały części wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 11.05.2016, znak OT.4351.11.2016.JM.PKa.PEC.13. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 01.06.2016 r. pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.2895.2015.5.KB z dnia 01.06.2016 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza efektywności klinicznej dla leku Cimzia stosowanego w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów, [redacted], Warszawa, 2015
- Analiza ekonomiczna dla leku Cimzia stosowanego w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów, [redacted], Warszawa, 2015
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Cimzia stosowanego w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów, [redacted], Warszawa, 2015

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały części wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w poniżej:

- 1) Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności z kryterium selekcji w zakresie charakterystyki populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). Populacja określona w przeglądzie jest szersza od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana (np. pod względem postaci choroby czy liczby wcześniej przyjętych linii leczenia zgodnie z projektem programu lekowego). Wnioskodawca w piśmie przekazującym uzupełnienia analiz argumentował to następująco „ogólna populacja docelowa przeglądu jest zgodna z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) certolizumabem. Istniejące programy lekowe funkcjonujące w Polsce ulegają zmianom, także w zakresie kryteriów włączenia i wyłączenia. Zawężenie przeglądu do kryteriów ściśle opisanych we wnioskowanym programie lekowym skutkowałoby brakiem identyfikacji jakichkolwiek badań klinicznych. Wynika to z faktu, że kryteria włączenia do programu lekowego zawężają populację docelową w stosunku do populacji z badań klinicznych (m.in. w zakresie liczby wcześniej przyjętych linii leczenia). Mając na uwadze, że różnice w zakresie kryteriów włączenia do programu lekowego oraz badań klinicznych nie mają charakteru fundamentalnego (populacja wskazana w programie lekowym jest zbliżona do tej opisanej w badaniach klinicznych), uprzejmie prosimy o akceptację przyjętej strategii analitycznej i przedstawionych dowodów klinicznych. Jednocześnie zwracamy uwagę, że inne inhibitory TNF-alfa refundowane w ramach obecnego programu lekowego również nie posiadają publikacji, w których kryteria włączenia populacji idealnie odzwierciedlają kryteria zdefiniowane w programie lekowym.” Populacja uwzględniona w przeglądzie systematycznym i we wniosku o objęcie refundacją są zgodne, natomiast trzeba mieć na uwadze, że jest to populacja szersza niż ta, która będzie włączana do programu lekowego, którego projekt stanowi załącznik do złożonego wniosku.

- 2) Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji odnośnie parametrów bezpieczeństwa, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia). W przeglądzie nie przedstawiono wszystkich wyników, wyodrębnionych w kryteriach selekcji, pomimo ich raportowania w uwzględnionych badaniach. Analityk Agencji uzupełnił brakujące dane i wykonał stosowane obliczenia (patrz roz. 4.2.1.2 niniejszej AWA).
- 3) Wnioskodawca w analizie klinicznej w roz. 5.3, 5.4, 5.5 i 5.6 przedstawił wyniki istotne statystycznie na niekorzyść certolizumabu pegol w porównaniu do: adalimumabu odnośnie ACR50 i PASI 50 w 12 tyg. obserwacji oraz PASI50 i PASI75 w 24 tyg. obserwacji, etanerceptu odnośnie ACR20 i ACR50 w 12 tyg. obserwacji, infliksymabu odnośnie ACR20, ACR50, PsARC, PASI50, PASI75, HAQ-DI w 12-16 tyg. obserwacji oraz ACR50, PASI50, PASI75, HAQ-DI w 24 tyg. obserwacji, golimumabu odnośnie ACR20, ACR50, PASI50, PASI75, PsARC w 12-14 tyg. obserwacji oraz PASI50 i PASI75 w 24 tyg. obserwacji. Jednocześnie wnioskodawca poinformował, że „analiza efektywności klinicznej wykazała, że porównywane leki biologiczne mają zbliżoną skuteczność leczenia”, w związku z czym wykonał analizę minimalizację kosztów. Mając na uwadze różnice w ww. punktach końcowych, wnioskodawca powinien wykonać analizę kosztów-użyteczności, w związku z czym, przedłożona analiza ekonomiczna nie spełnia całości wymagań minimalnych § 5 Rozporządzenia.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Cimzia (certolizumab pegol), 200 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 2 ampułkostrzykawki w opakowaniu, kod EAN: 5909990734894
Kod ATC	L04AB05
Substancja czynna	Certolizumab pegol
Wnioskowane wskazanie	Łuszczycowe zapalenie stawów o przebiegu agresywnym w ramach programu lekowego: „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”
Dawkowanie	Dawka nasycająca 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, jeżeli właściwe, należy kontynuować podawanie metotreksatu. Dawka podtrzymująca Po dawce początkowej, zalecana dawka podtrzymująca produktu leczniczego Cimzia 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. Należy starannie rozważyć kontynuowanie leczenia u pacjentów, u których w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia nie uzyskano korzyści terapeutycznej.
Droga podania	Podanie podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Cimzia ma duże powinowactwo do ludzkiego TNF α , który jest kluczową cytokiną prozapalną odgrywającą zasadniczą rolę w procesach zapalnych. Cimzia w sposób wybiórczy neutralizuje działanie TNF α , 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

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	01.10.2009 r. (25.11.2013 r. dla ŁZS)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Reumatoidalne zapalenie stawów, Osiowa spondyloartropatia, Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, Łuszczycowe zapalenie stawów
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	Nie dotyczy

Źródło: ChPL Cimzia

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii (strona internetowa AOTMiT)

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p style="text-align: center;">Stanowisko Rady Przejrzystości nr 6/2015 z dnia 26 stycznia 2015 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol), roztwór do wstrzykiwań, 2 ampułkostrzykawkki à 200 mg, EAN 5909990734894, we wskazaniu: łuszczycowe zapalenie stawów o przebiegu agresywnym, w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) certolizumabem.” Jednocześnie Rada uważa za zasadne finansowanie produktu Cimzia (certolizumab pegol), roztwór do wstrzykiwań, 2 ampułkostrzykawkki à 200 mg, EAN 5909990734894, 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 poniżej najniższego rzeczywistego kosztu terapii rocznej spośród obecnie finansowanych w tym programie leków z grupy inhibitorów TNF-alfa dla wszystkich grup chorych, niezależnie od masy ciała.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Dobrej jakości pojedyncze badanie randomizowane potwierdza skuteczność certolizumabu w porównaniu z placebo, w aktywnym łuszczycowym zapaleniu stawów, w niewie kiej liczbie populacji, zbliżonej do opisanej w programie lekowym. Brak jest dobrej jakości badań klinicznych bezpośrednio porównujących certolizumab z innymi inhibitorami TNF-alfa stosowanymi z tych samych wskazań. Porównania pośrednie wskazują najczęściej na porównywalną lub nieznacznie gorszą skuteczność certolizumabu w odniesieniu do większości ocenianych punktów końcowych oraz, najczęściej, porównywalne lub nieznacznie gorsze bezpieczeństwo stosowania certolizumabu w porównaniu z komparatorami. Stosowanie inhibitorów TNF-alfa we wnioskowanym wskazaniu jest rekomendowane we wszystkich wytycznych praktyki klinicznej, jednak w przeważającej większości z nich nie wymienia się certolizumabu. Stosowanie leku jest refundowane w małej liczbie krajów europejskich, w większości o dużo wyższym PKB w porównaniu z Polską. Inne inhibitory TNF-alfa stosowane są we wnioskowanym wskazaniu w ramach istniejącego wspólnego programu lekowego „leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.” Zdaniem ekspertów, refundacja certolizumabu we wnioskowanym wskazaniu może powiększyć możliwość indywidualnego doboru preparatu inhibitora TNF-alfa. Utworzenie odrębnego programu lekowego dla certolizumabu jest zatem, zdaniem Rady, nieuzasadnione. W przeprowadzonych analizach progowych wykazano, że po uwzględnieniu mechanizmu RSS koszt dwuletniej terapii certolizumabem jest wyższy, w porównaniu z komparatorem, w przypadku chorych o niskiej masie ciała a inkrementalne korzyści dla budżetu są ograniczone. Finansowanie certolizumabu, w ramach wspólnego programu lekowego z innymi inhibitorami TNF-alfa, jest zatem uzasadnione wyłącznie w przypadku, gdyby koszt leczenia z uwzględnieniem mechanizmu RSS był niższy we wszystkich populacjach chorych, niezależnie od masy ciała, a inkrementalne korzyści dla płatnika publicznego znaczące.</p>
<p style="text-align: center;">Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 5/2015 z dnia 26 stycznia 2015 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol), roztwór do wstrzykiwań, 2 ampułkostrzykawkki à 200 mg, EAN 5909990734894, we wskazaniu: łuszczycowe zapalenie stawów o przebiegu agresywnym, w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) certolizumabem.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wyniki dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii oraz porównanie kosztów terapii ŁZS wszystkimi inhibitorami TNF-alfa stwierdza, że certolizumab pegol jest terapią porównywalną pod względem efektywności klinicznej, ale już mniej porównywalną pod względem kosztów terapii. Wobec powyższego, Prezes Agencji rekomenduje ewentualne objęcie refundacją produktu Cimzia (certolizumab pegol), roztwór do wstrzykiwań, 2 ampułkostrzykawkki à 200 mg, EAN 5909990734894, w ramach obecnie finansowanego programu „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”.</p> <p>Przyjęte założenia w analizie ekonomicznej oraz w analizie wpływu na budżet płatnika (wskazana w analizach populacja jest niedoszacowana w porównaniu do populacji publikowanej w protokołach Zespołu Koordynującego) nie odzwierciedlają rzeczywistości płatnika publicznego w Polsce, a w konsekwencji wyniki przedstawione w analizach wnioskodawcy odbiegają od aktualnych warunków finansowania terapii ŁZS. Z uwagi na powyższe, celem ograniczenia ryzyka niedoszacowania różnic w kosztach terapii, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości proponuje się obniżenie kosztu terapii certolizumabem do kosztu najtańszej terapii, ale jednocześnie wyważenie, czy z punktu widzenia systemu ochrony zdrowia nowa terapia będzie wartością dodaną w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca, 1104.0 Certolizumab pegol
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

* Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

** Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Łuszczycowe zapalenie stawów o przebiegu agresywnym w ramach programu lekowego: „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>1) Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>2) Do programu kwalifikuje się świadczeniobiorców spełniających wszystkie poniższe kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> z ustalonym rozpoznaniem ŁZS postawionym na podstawie kryteriów wg Bennetta lub CASPAR, z aktywną i ciężką postacią choroby, z niezadowolającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki. <p>3) Kryteria diagnostyczne wg Bennetta – ŁZS rozpoznaje się, gdy spełnione jest kryterium obowiązkowe i co najmniej 3 kryteria dodatkowe:</p> <ol style="list-style-type: none"> kryterium obowiązkowe – dodatni wywiad w kierunku łuszczycy (skóry lub paznokci) potwierdzonej klinicznie i skojarzonej z bólem oraz obrzękiem tkanek miękkich lub ograniczeniem ruchomości co najmniej 1 stawu, utrzymującym się 6 tygodni lub dłużej, kryteria dodatkowe: <ul style="list-style-type: none"> – obecność zapalenia stawów międzypaliczkowych dalszych (wykluczenie: guzki Heberdena i Boucharda), – obecność dactylitis, – niesymetryczne zapalenie stawów rąk i stóp, – nieobecność guzków reumatoidalnych, – negatywne testy na obecność czynnika reumatoidalnego w surowicy, – nadżerkowe zapalenie małych stawów, stwierdzone w badaniu radiologicznym, bez cech współistniejącej osteoporozy (wykluczenie nadżerkowej postaci choroby zwyrodnieniowej rąk), – obecność zapalenia stawów krzyżowo – biodrowych lub syndesmofitów, lub kostnienia okołokręgosłupowego stwierdzone w badaniu radiologicznym. <p>4) Kryteria klasyfikacyjne CASPAR – ŁZS rozpoznaje się, jeżeli ustalono zapalną chorobę stawów i pacjent uzyska co najmniej 3 punkty według systemu punktacji przedstawionej poniżej:</p> <ol style="list-style-type: none"> łuszczycy obecnie – 2 pkt albo 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, dactylitis obecnie lub dodatni wywiad w kierunku dactylitis potwierdzony przez reumatologa – 1 pkt, brak czynnika reumatoidalnego (z wyłączeniem testu lateksowego) – 1 pkt, typowa dystrofia paznokci (liza paznokcia, objaw naparstka, bruzdowanie, hiperkeratoza) – 1 pkt, zmiany radiologiczne stawów dłoni lub stóp charakterystyczne dla ŁZS (okołostawowe tworzenie nowej kości z wyłączeniem osteofitów) – 1 pkt.

	<p>5) Aktywna i ciężka postać choroby:</p> <p>a) w przypadku zajęcia stawów obwodowych – aktywna i ciężka postać choroby musi być udokumentowana podczas dwóch różnych wizyt w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy stabilnym leczeniu, po zastosowaniu w terapii przynajmniej dwóch leków modyfikujących przebieg choroby, z których każdy stosowany był przez okres 4 miesięcy (lub krócej, jeżeli wystąpiły objawy nietolerancji) w monoterapii albo nie krócej niż przez 6 miesięcy – w przypadku leczenia kombinowanego. Aktywną postać choroby definiuje się jako spełnienie wszystkich wymienionych poniżej kryteriów reumatologicznych lub dermatologicznych.</p> <p>Kryteria reumatologiczne:</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 również przez lekarza eksperta doświadczonego w leczeniu inhibitorami TNF alfa chorób z kręgu spondyloartropatii – więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm. <p>Kryteria dermatologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> – PASI więcej niż 10, – DLQI więcej niż 10, – BSA więcej niż 10, – zajęcie 3 stawów; ocena powinna być dokonana również przez lekarza eksperta doświadczonego w leczeniu inhibitorami TNF alfa chorób z kręgu spondyloartropatii, – ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana również przez lekarza eksperta, doświadczonego w leczeniu inhibitorami TNF alfa chorób z kręgu spondyloartropatii – więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm, <p>b) w przypadku dominującego obrazu zajęcia stawów osiowych – należy kwalifikować chorych z zajęciem stawów krzyżowo – biodrowych, odpowiadającym nowojorskim kryteriom rozpoznania zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa, z aktywną i ciężką postacią choroby, która musi być udokumentowana podczas dwóch różnych wizyt w odstępie przynajmniej 12 tygodni, przy zastosowaniu w terapii co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce, z których każdy był stosowany przez przynajmniej 3 miesiące w monoterapii. Aktywną postać choroby definiuje się jako spełnienie wszystkich, poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> – wartość BASDAI, określona w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 12 tygodni – nie mniejsza niż 4, – oznaczenie bólu kręgosłupa na wizualnej skali od 0 do 10 cm, określone w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 12 tygodni – nie mniej niż 4 cm, – ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana przez lekarza prowadzącego oraz innego lekarza – eksperta, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych inhibitorami TNF alfa – więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm. <p>6) Niezadowolająca odpowiedź na tradycyjnie stosowane leki definiowana jest jako nieskuteczność leczenia:</p> <p>a) w przypadku stawów obwodowych – po zastosowaniu w terapii co najmniej dwóch konwencjonalnych syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby - w tym metotreksatu, z których każdy był stosowany przez przynajmniej 4 miesiące w monoterapii lub nie krócej niż 6 miesięcy - w przypadku leczenia kombinowanego (chyba że wystąpiły objawy nietolerancji). Rekomendowane dawki wynoszą dla: metotreksatu – 25 mg jeden raz w tygodniu, sulfasalazyny 3 g/dobę, leflunomidu 20 mg jeden raz dziennie, cyklosporyny od 3 do 5 mg/kg m.c./dobę,</p> <p>b) w przypadku osiowej postaci ŁZS – po zastosowaniu w terapii co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce, z których każdy był stosowany przez przynajmniej 3 miesiące w monoterapii. W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń w czasie leczenia i do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki leku biologicznego.</p>
--	---

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Populacja określona przez wnioskodawcę w jego analizach klinicznej i ekonomicznej jest szersza niż ta spełniająca wymogi proponowanego programu lekowego. Szczegóły zostały przedstawione w rozdziale 4.1.1.

Zasadność wnioskowanych warunków objęcia refundacją wobec aktualnej ustawy o refundacji – wprowadzenie wnioskowanych produktów leczniczych do istniejącej (1104.0 – Certolizumab pegol) grupy limitowej w ramach katalogu B (leki dostępne w ramach programu lekowego) przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny

hurtowej brutto, kwalifikacja do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne) – została omówiona w rozdziale 6. niniejszej AWA.

3.2. 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. Wyróżnia się 5 postaci ŁZS:

- 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 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. [Puszczewicz 2010]

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 2015].

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. 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 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 łuszczycowe zmiany na skórze i paznokciach.

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

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 [Stanisławska-Biernat 2012].

Leczenie i cele leczenia

Leczenie pacjentów z ŁZS powinno mieć na celu najlepszą opiekę opartą o decyzję wspólnie podjętą przez reumatologa i pacjenta, przy rozważeniu skuteczności, bezpieczeństwa i kosztów terapii. Głównym celem leczenia osób z ŁZS jest maksymalizacja jakości życia, poprzez kontrolę objawów, zapobieganie uszkodzeniom strukturalnym, normalizację funkcjonowania i uczestniczenie w życiu społecznym. Usunięcie zapalenia jest ważnym czynnikiem prowadzącym do osiągnięcia tego celu. Terapia dąży do osiągnięcia remisji lub alternatywnie minimalnej/niskiej aktywności choroby poprzez regularne monitorowanie i właściwie dobrane leczenie. [EULAR 2015]

Leczenie farmakologiczne ŁZS zależy od postaci choroby:

- 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-alfa;
- 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 przebieg choroby. Jeżeli LMPCh okażą się nieskuteczne, to wdrażane są inhibitory TNF-alfa;
- postać z rozległymi zmianami skórными – w przypadku rozległych zmian skórnych konieczne jest leczenie dermatologiczne, dodatkowo stosuje się retinoidy, psoraleny i fototerapię.

Podstawę niefarmakologicznego leczenia ŁZS stanowi rehabilitacja ruchowa oraz fizjoterapia. Leczenie ortopedyczne ŁZS polega na wykonywaniu zabiegów synwektomii artroskopowej lub izotopowej, oraz artroskopii. [Puszczewicz 2010]

Przebieg naturalny i rokowanie

Łuszczycowe 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. [Szczekliki 2015]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 6. Liczebność populacji w poszczególnych latach leczonych substancjami czynnymi z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym L40.5, M07.1, M07.2, M07.3 na podstawie danych NFZ

Substancja czynna	2013 r.	2014 r.	2015 r.	2016 r.	Łącznie
Adalimumab	483	556	631	457	769
Etanercept	159	205	231	181	274
Golimumab	0	42	131	106	146
Infl ksymab	35	43	40	29	57
Suma (un katowe numery PESEL)	664	831	992	771	1149

Zgodnie z informacją od ekspertów, których opinię dopuszczono do omawianego tematu, liczebność populacji pacjentów przedstawia się następująco.

Tabela 7. Liczebność populacji pacjentów we wnioskowanym wskazaniu według ekspertów

Ekspert	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	Dr hab. n. med. Joanna Maj Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii
Łuszczycowe zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS)	Liczba osób w Polsce: „~5000” Liczba nowych przypadków w ciągu roku: „brak danych”	Liczba osób: „0,1 % - 0,14 % - 0,3 %” ^{**} Liczba nowych przypadków w ciągu roku: nie podano.	Liczba osób: „700-100” Liczba nowych przypadków w ciągu roku: „35-50”
Łuszczycowe zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (spełniający łącznie wszystkie kryteria kwalifikacji do programu lekowego)	Liczba osób w Polsce: „~1000” Liczba nowych przypadków w ciągu roku: „brak danych”	„Należy ten odsetek szacować jako 10-25 % wśród chorych na ŁZS o przebiegu agresywnym”	Liczba osób: „350-500” Liczba nowych przypadków w ciągu roku: „20-30”
Liczba lub odsetek osób, u których technologia wnioskowana byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„<1000”	nie podano.	„20%”

* „Badania epidemiologiczne wykazały, że w Danii 0,14 % populacji choruje na ŁZS (rozpoznanie ustalone według kryteriów Caspar), w Anglii zaś 0,3 %. W USA częstość występowania ŁZS wynosi 0,1 %. Roczny wskaźnik występowania ŁZS w Stanach Zjednoczonych wyniósł 6,59 na 100 000. Należałoby ten odsetek przypisać chorym na ŁZS o przebiegu agresywnym, gdyż tacy chorzy trafiają do reumatologa zwykle kierowani od dermatologów”.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 10 maja 2016 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania w leczeniu ŁZS. Wyszukiwanie ograniczono do ostatnich 6 lat oraz publikacji w języku polskim i angielskim. Skupiono się przede wszystkim na odnalezieniu wytycznych polskich, europejskich, międzynarodowych, a w dalszej kolejności amerykańskich czy australijskich.

Przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach: PubMed, Embase i Cochrane oraz Trip DataBase z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących populacji i typu publikacji (psoriatic arthritis, guideline, recommendation, consensus), a także inne źródłach danych:

1. National Health and Medical Research Council [<https://www.nhmrc.gov.au/>]
2. Belgian Health Care Knowledge Centre [<https://kce.fgov.be/>]
3. National Guideline Clearinghouse [<http://www.guideline.gov/>]

Ponadto dokonano aktualizacji przeszukania przeprowadzonego na potrzeby AWA nr AOTM-OT-4351-36/2014¹:

4. Guidelines International Network [<http://www.g-i-n.net/>];
5. Agency for Healthcare Research and Quality - Department of Health and Human Services, AHRQ [<http://www.ahrq.gov>, <http://www.guideline.gov>];
6. The Royal Australian College of General Practitioners [<http://www.racgp.org.au/>]
7. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH [<http://www.cadth.ca/>]
8. National Institute for Health and Care Excellence, NICE [<http://www.nice.org.uk/>];
9. Scottish Intercollegiate Guidelines Network [<http://www.sign.ac.uk/>];
10. New Zealand Guidelines Group [<http://www.health.govt.nz/>];
11. European League Against Rheumatism (EULAR) [<http://www.eular.org/>];
12. Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD) [<http://www.ptderm.pl/>];

¹ 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”

13. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) [<http://www.grappanetwork.org/>];
14. Spanish Society of Rheumatology [<http://www.ser.es/>];
15. British Society for Rheumatology (BSR) [<http://www.rheumatology.org.uk/>];
16. American Academy of Dermatology (AAD) [<https://www.aad.org/>].

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Kraj (organizacja, rok)	Zalecenia kliniczne
Polska (PTD 2010)	<p>W przypadku ŁZS terapię lekami biologicznymi można rozważyć u pacjentów z jego aktywną postacią (tzn. u pacjentów obserwuje się zapalenie stawów obwodowych z obecnością ≥ 3 bolesnych i ≥ 3 obrzękniętych stawów), u których nie uzyskano wystarczającej poprawy po zastosowaniu przynajmniej 2 przeciwreumatycznych LMPCh podawanych w monoterapii lub politerapii.</p> <p>Nie rekomenduje się żadnego leku biologicznego jako pierwszego leku z wyboru. Decyzję tę lekarz podejmuje sam, w zależności od indywidualnego przypadku i uwzględniając dane z piśmiennictwa na temat skuteczności i bezpieczeństwa. Należy podkreślić, że nieskuteczność jednego leku biologicznego nie stanowi przeciwwskazania do zastosowania innego leku z tej samej grupy.</p>
Europa (EULAR 2015)	<p>U pacjentów z ŁZS stosuje się NLPZ, aby zmniejszyć oznaki i objawy mięśniowo-szkieletowe (stopień A).</p> <p>U chorych z <u>obwodowym zapaleniem stawów</u>, szczególnie z wieloma obrzękniętymi stawami, zapaleniem obecnym ze strukturalnymi uszkodzeniami, wysokim OB/CRP i/lub klinicznie istotnymi objawami pozastawowymi, powinny być rozważone we wczesnym stadium choroby konwencjonalne syntetyczne LMPCh; u osób z istotnym zajęciem skóry preferowany jest metotreksat (stopień B).</p> <p>Miejskowe iniekcje glikokortykosteroidów powinny być rozważone jako terapia wspomagająca w ŁZS; ogólne glikokortykosteroidy mogą być stosowane z ostrożnością w najniższych, skutecznych dawkach (stopień C).</p> <p>U chorych z obwodowym zapaleniem stawów i niewłaściwą odpowiedzią na ≥ 1 konwencjonalny syntetyczny LMPCh:</p> <ul style="list-style-type: none"> • powinna zostać rozpoczęta terapia biologicznymi LMPCh, najczęściej inhibitorem TNF-α (stopień B). • u których stosowanie inhibitorów TNF-α nie jest odpowiednie, można rozważyć biologiczny LMPCh ukierunkowany na szlak IL12/23 (np. ustekinumab) lub IL17 (np. sekukinumab) (stopień B). • u których stosowanie biologicznych LMPCh nie jest odpowiednie, można rozważyć syntetyczny LMPCh, taki jak inhibitor PDE-4 (roflumilast) (stopień B). <p>U pacjentów z aktywnym zapaleniem przyczepów ścięgien (<i>enthesitis</i>) i/lub zapaleniem palców (<i>dactylitis</i>) i niewystarczającą odpowiedzią na NLPZ lub miejscowe iniekcje glikokortykosteroidów, powinno się rozważyć biologiczny LMPCh, który wg aktualnej praktyki jest inhibitorem TNF-α (stopień B).</p> <p>U pacjentów z aktywną <u>chorobą dominującą osiowo</u>, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na NLPZ, powinno się rozważyć terapię biologicznym LMPCh, który wg aktualnej praktyki jest inhibitorem TNF-α (stopień B).</p> <p>U osób, którzy nie wykazali właściwej odpowiedzi na leczenie biologiczne LMPCh, powinno się rozważyć zmianę na inny biologiczny LMPCh, w tym zmianę pomiędzy inhibitorami TNF-α (stopień B).</p>
Międzynarodowa (GRAPPA 2015)	<p>W <u>obwodowym ŁZS</u> warunkowo zaleca się do stosowania NLPZ (w celu poprawy objawów choroby, ale z ostrożnością ze względu na ich potencjalne działania niepożądane), kortykosteroidy systemowe lub dostawowe w najmniejszych, skutecznych dawkach i przez krótki okres (aby zminimalizować działania niepożądane, w tym zaostżenia tłuszczycy, po wycofaniu leczenia). U pacjentów nieprzyjmujących wcześniej LMPCh rekomenduje się zarówno LMPCh (metotreksat, leflunomid, sulfasalazynę; cyklosporyna nie jest zalecana ze względu na skąpe dane o jej skuteczności i profil bezpieczeństwa), jak i inhibitory TNF-α. W wielu przypadkach LMPCh mogą być zastosowane jako pierwsze, ale należy zwrócić uwagę na wczesną eskalację terapii, szczególnie u pacjentów z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi (wzrost poziomu markerów zapalnych, duża liczba stawów z aktywną chorobą). U pacjentów nieprzyjmujących wcześniej LMPCh warunkowo zaleca się stosowanie inhibitora PDE-4 (apremilast). Po niepowodzeniu leczenia LMPCh rekomenduje się inhibitor PDE-4 lub leki biologiczne (w tym inhibitory TNF-α i inhibitor IL-12/23), a warunkowo – inhibitor IL-17. W przypadku niepowodzenia leku biologicznego z powodu działań niepożądanych lub nieskuteczności warunkowo zaleca się zmianę na inny lek biologiczny z tej samej klasy lub lek o innym mechanizmie działania.</p> <p>U pacjentów z <u>objawami osiowymi</u>, którzy nie odpowiedzieli na NLPZ, fizjoterapię i iniekcje do stawu krzyżowo-biodrowego (w razie potrzeby) zaleca się rozpoczęcie leczenia inhibitorami TNF-α. NLPZ są warunkowo zalecane, zazwyczaj jako uzupełnienie dalszego leczenia u pacjentów z niewłaściwą odpowiedzią na inhibitory TNF-α. W przypadku niewłaściwej odpowiedzi na inhibitor TNF-α warunkowo zaleca się zmianę na inny lek biologiczny lub inhibitor IL-12/23.</p> <p>U pacjentów z ŁZS i zapaleniem przyczepów ścięgien zaleca się: inhibitory TNF-α, inhibitory IL-12/23 a warunkowo: NLPZ, fizjoterapię, iniekcje kortykosteroidów (z zachowaniem szczególnej ostrożności), inhibitor PDE4 lub inhibitor IL-17. Z powodu braku skuteczności nie zaleca się w tej grupie pacjentów LMPCh.</p> <p>U chorych z ŁZS i zapaleniem palców zaleca się: inhibitory TNF-α (infliksymab, adalimumab, golimumab, certolizumab), a warunkowo: iniekcje kortykosteroidów, LMPCh, etanercept, inhibitory IL-12/23, inhibitory IL-17 lub inhibitory PDE-4.</p> <p>U pacjentów z ŁZS i chorobą skóry zaleca się: leki miejscowe, fototerapię, LMPCh, inhibitory TNF-α, inhibitory IL-12/23, inhibitory IL-17 lub inhibitory PDE-4.</p> <p>U pacjentów z ŁZS z zajęciem paznokci zaleca się: inhibitory TNF-α, inhibitory IL-12/23, a warunkowo: leki miejscowe, terapie proceduralne, LMPCh, inhibitory IL-17,</p>

	inhibitory PDE4.
Portugalia (PSR 2015)	<p>Osoby z aktywnym, obwodowym ŁZS powinny być rozważone jako kandydaci do leczenia biologicznego kiedy ≥ 5 obrzękniętych stawów (z 66 możliwych) występuje w dwóch oddzielnych pomiarach, w odstępach ≥ 1 miesiąc. U pacjenta z jednym/kilkoma zapaleniami stawów (1-4 obrzęknięte stawy) decyzja o leczeniu biologicznym pacjenta powinna być podjęta indywidualnie, wg opinii reumatologa, biorąc pod uwagę ciężkość choroby i obecność złych czynników prognostycznych.</p> <p>Terapia biologiczna jest zalecana w leczeniu aktywnego <u>obwodowego ŁZS</u>, u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na ≥ 1 klasyczny, syntetyczny LMPCh (metotreksat lub leflunomid) przez ≥ 3 miesiące w standardowej dawce docelowej, o ile nie wystąpi nietolerancja, toksyczność lub przeciwwskazanie. W przypadku braku złych czynników prognostycznych, może być rozważony drugi klasyczny, syntetyczny LMPCh (metotreksat, sulfasalazyna, leflunomid, cyklosporyna) lub ich skojarzenie, z powtórą oceną po 3 dodatkowych miesiącach terapii. W przypadku jednego/kilku zapaleń stawów powinno się także stosować dostawowo kortykosteroidy.</p> <p>Osoby z aktywnym, <u>osiowym ŁZS</u> są kandydatami do leczenia biologicznego, kiedy BASDAI ≥ 4 lub ASDAS ≥ 2.1, w dwóch oddzielnych pomiarach, wykonanych w ≥ 1 miesięcznych odstępach i przy pozytywnej opinii reumatologa.</p> <p>Terapia biologiczna jest zalecana u pacjentów z ŁZS z uporczywym (≥ 3 miesiące) aktywnym zapaleniem przyczepów ścięgien lub zapaleniem palców, którzy nie odpowiedzieli na NLPZ (w pełnych terapeutycznych lub tolerowanych dawkach, o ile nie wystąpiły przeciwwskazania) i miejscowe iniekcje glikokortykosteroidów (gdy dotyczy, a nie ma przeciwwskazań).</p> <p>Terapia biologiczna jest zalecana u pacjentów z ŁZS z uporczywym (≥ 3 miesiące) aktywnym zapaleniem palców, którzy nie odpowiedzieli na NLPZ (w pełnych terapeutycznych lub tolerowanych dawkach, o ile nie wystąpiły przeciwwskazania) i klasyczne, syntetyczne LMPCh i ≥ 2 miejscowe iniekcje glikokortykosteroidów, gdy dotyczy.</p>
Francja (GE 2014)	<p>Wszystkie decyzje powinny być podejmowane przez reumatologa i dermatologa.</p> <p>W <u>obwodowym ŁZS</u> zaleca się w:</p> <ul style="list-style-type: none"> • I linii: NLPZ (stopień A) lub metotreksat, jeżeli jest uzasadniony łuszczyką skóry (stopień B). • II linii w przypadku zajęcia jednego lub kilku stawów: infiltrację (wstrzyknięcie dostawowe) kortykosteroidami (stopień C) i/lub metotreksat, jeżeli jest uzasadniony łuszczyką skóry (stopień B), a w przypadku zajęcia wielu stawów: konwencjonalne LMPCh, w tym leflunomid (najlepszy poziom dowodów) lub metotreksat, jeżeli jest uzasadniony łuszczyką skóry (stopień B). • III linii w przypadku zajęcia jednego lub kilku stawów z łuszczyką skóry: konwencjonalne LMPCh (stopień B), a w przypadku zajęcia wielu stawów: leki biologiczne (stopień B). Fizjoterapia jest opcją (stopień D). <p>W <u>osiowym ŁZS</u> zaleca się w:</p> <ul style="list-style-type: none"> • I linii: NLPZ (stopień D), fizykoterapię (stopień D), infiltrację kortykosteroidów (stopień C). • II linii: leki biologiczne (stopień B). <p>W przypadku ŁZS z zapaleniem przyczepów ścięgien/zapaleniem palców zaleca się w:</p> <ul style="list-style-type: none"> • I linii: NLPZ (stopień A), fizykoterapię (stopień D), infiltrację kortykosteroidów (stopień C). • II linii: konwencjonalne LMPCh lub leki biologiczne (stopień B).
Hiszpania (GE 2014)	<p>U pacjentów z łagodnym, <u>obwodowym ŁZS</u>, z zajęciem skóry, odpowiadających na miejscową terapię (kortykosteroidy, analogi witaminy D) i UV-B lub UV-A+psoralen fototerapię skuteczne są NLPZ w monoterapii lub w skojarzeniu z miejscowymi iniekcjami glikokortykosteroidów. Jeżeli choroba skóry nie odpowiada na wcześniejszą terapię albo wymaga leczenia systemowego zaleca się LMPCh (w monoterapii lub skojarzeniu). U pacjentów z umiarkowaną-ciężką chorobą zaleca się również LMPCh (w monoterapii lub skojarzeniu), a nawet niskie dawki kortykosteroidów. Jeżeli pacjenci mają również chorobę skóry, z ostrożnością powinno prowadzić się leczenie kortykosteroidami, które mogą zaostrzyć łuszczykę. W ŁZS dominującym obwodowo leczenie biologiczne powinno być rozważone, w przypadku braku odpowiedzi na leczenie LMPCh (w monoterapii lub skojarzeniu) trwające ≥ 3 miesiące, podczas których przez ≥ 2 pacjenci otrzymywali pełne dawki (z wyjątkiem ich ograniczenia z powodu nietolerancji czy toksyczności) lub w przypadku wystąpienia przeciwwskazań do jego zastosowania czy też nietolerancji ww. leczenia.</p> <p>Leczenie NLPZ i fizjoterapia są I linią leczenia łagodnego-umiarkowanego <u>osiowego ŁZS</u>, kiedy choroba skóry nie wymaga leczenia LMPCh lub biologicznego. Od kiedy nie wykazano skuteczności LMPCh w osiowym ŁZS, terapia biologiczna jest zalecana w przypadku braku właściwej odpowiedzi na ≥ 2 NLPZ podawane przez ≥ 4 tyg. w maksymalnej zalecanej lub tolerowanej dawce (z wyjątkiem przeciwwskazań lub dowodów na jej toksyczność) lub oporności choroby skóry na terapię miejscową, lub konieczności zastosowania terapii ogólnej.</p> <p>Jeżeli w ciągu 3-4 miesięcy od rozpoczęcia terapii biologicznej nie wystąpi odpowiedź lub jeżeli wstępna odpowiedź zostanie utracona nie ma dowodów naukowych na poparcie zmiany dawki aktualnie podawanego leku. W takich sytuacjach powinno się rozważyć zmianę leku na inny lek biologiczny. W przypadku uzyskania odpowiedzi lek powinien być kontynuowany z LMPCh.</p>
Hiszpania (SSR 2011)	<p>Terapia biologiczna jest wskazana u pacjentów z aktywną oporną na leki konwencjonalne chorobą (NLPZ, LMPCh), z wyjątkiem szczególnych okoliczności, kiedy ŁZS jest poważna (rozprzestrzenienie się łuszczycy, zapalenie przyczepów ścięgien, zapalenie palców, zapalenie jednego stawu, zapalenie błony naczyniowej oka), wyraźnie</p>

	<p>ogranicza jakość życia i możliwości do wypoczynku i pracy, co pozwala wskazać leczenie biologiczne bez potrzeby wyczerpywania możliwości leczenia konwencjonalnego.</p> <p>U pacjentów z <u>ŁZS i objawami obwodowymi</u>, zaleca się LMPCh (metotreksat i leflunomid), z powodu ich wskaźnika korzyść/ryzyko. Terapię biologiczną powinno się rozważyć w dominującym obwodowo ŁZS, kiedy nie ma właściwej odpowiedzi na LMPCh lub ich skojarzenie, przez ≥ 3 miesiące, które przez ≥ 2 miesiące podawano w pełnej dawce (z wyjątkiem, ich ograniczenia przez nietolerancję lub toksyczność).</p> <p>W <u>dominującym osiowo ŁZS</u>, terapia biologiczna powinna być rozważona, po nieskuteczności ≥ 2 NLPZ, które stosowano przez 4 tyg., a każdy z nich w maksymalnej zalecanej lub tolerowanej dawce, z wyjątkiem dowodów na toksyczność lub przeciwwskazanie do stosowania NLPZ.</p>
Wielka Brytania (BSR/BHPR 2012)	<p><u>Obwodowy ŁZS</u></p> <p>Terapię inhibitorami TNFα powinno się rozważyć u pacjentów z aktywnym zapaleniem stawów (definiowanym jako ≥ 3 tkliwe i 3 obrzęknięte stawy), u których zawiodło leczenie ≥ 2 konwencjonalnymi LMPCh. Terapia inhibitorami TNF-α może być rozważana u pacjentów po niepowodzeniu leczenia tylko jednym LMPCh, zwłaszcza gdy istnieją dowody na obecność niekorzystnych czynników rokowniczych (5 lub więcej obrzękniętych stawów, z podwyższonym poziomem CRP utrzymującym się dłużej niż 3 miesiące lub strukturalne uszkodzenie stawów związane z chorobą) (stopień C).</p> <p>Wszystkie zarejestrowane terapie anti-TNF-α są zalecane do stosowania u pacjentów kwalifikujących się do leczenia, a wybór terapii należy pozostawić lekarzowi prowadzącemu przy uwzględnieniu współwystępujących problemów medycznych, preferencji pacjenta i opłacalności terapii. Wg wytycznych <i>British Association of Dermatology</i> (BAD), w przypadku pacjentów wymagających szybkiej kontroli łuszczyca skóry, preferowane są infliksymab lub adalimumab (stopień A).</p> <p>Terapia anti-TNF-α powinna być kontynuowana u pacjentów, którzy odpowiedzieli po 3 miesiącach leczenia. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie, należy rozważyć kolejne 12 tyg. leczenia, jeśli wystąpiła częściowa odpowiedź, a następnie kontynuację leczenia, jeżeli nastąpiła całkowita odpowiedź w porównaniu do wartości wyjściowych (stopień B).</p> <p>Terapia anti-TNF-α powinna być rozważona u pacjentów z ciężkim, przewlekłym zapaleniem kilkustawowym (mniej niż 3 czułe / 3 obrzęknięte stawy), które ma istotny, widoczny wpływ na samopoczucie i u których zawiodło leczenie ≥ 2 tradycyjnymi LMPCh i odpowiednie leczenie dostawowe (stopień C).</p> <p><u>Osiowy ŁZS</u></p> <p>Terapia anti-TNF-α powinna być rozważona u pacjentów z aktywnym osiowym ŁZS wg wytycznych ASAS/EULAR 2010 dla ZZSK² (stopień A). W przypadku niepowodzenia terapii anti-TNF-α z powodu braku skuteczności lub wystąpienia działań niepożądanych, należy rozważyć alternatywny anti-TNF-α, a odpowiedź na leczenie ocenić jak w przypadku pierwszego anti-TNF-α. Należy rozpatrzyć ewentualne konsekwencje w zakresie kontroli choroby skóry, w razie potrzeby wspólnie z dermatologiem (stopień B).</p>
Włochy (ISR 2011)	<p>Terapia inhibitorem TNF-α powinna być rozważona u pacjentów z aktywnym, <u>obwodowym ŁZS</u> głównie charakteryzującym się zapaleniem błony maziowej, jeżeli nie odpowiedzieli na terapię NLPZ i na ≥ 1 najczęściej stosowany LMPCh (metotreksat, cyklosporyna, sulfasalazyna, leflunomid) podawany w monoterapii lub skojarzeniu przez ≥ 3 miesiące (przez 2 miesiące w pełnych dawkach terapeutycznych lub tolerowanych, o ile nie ma przeciwwskazań). Pacjenci z zapaleniem jednego lub kilku stawów powinni mieć niepowodzenie na ≥ 2 iniekcje kortykosteroidu. Dodatkowo pacjenci powinni mieć: ≥ 1 stan zapalny stawu (czuły i bolący, które nie mają po odpoczynku), skalę bólu VAS ≥ 40 na 100 mm i HAQ-DI $\geq 0,5$, pozytywną opinię eksperta. Pacjenci mogą być również rozważeni do leczenia biologicznego, jeżeli rozwinęli nową erozję lub mają pogorszenie wcześniej istniejącej erozji zgodnej z ŁZS leczonym konwencjonalnym promieniowaniem rentgenowskim, nawet jeżeli mają akceptowalną kliniczną odpowiedź na to leczenie.</p> <p>Terapia inhibitorem TNF-α powinna być rozważona u pacjentów z aktywnym ŁZS charakteryzującym się dominującym <u>zajęciem osiowym</u> (stan zapalny stawów krzyżowobiodrowych i/lub kręgosłupa) wg wytycznych ASAS, jeżeli oni nie odpowiadają na ≥ 2 NLPZ stosowane przez 3 miesiące w maksymalnych dawkach, a dodatkowo spełniają 2 następujące kryteria: pozytywna opinia eksperta, BASDAI ≥ 40 mm.</p> <p>Terapia inhibitorem TNF-α powinna być rozważona u pacjentów z ŁZS charakteryzującym się głównie obwodowym zapaleniem przyczepów ścięgien lub zapaleniem palców, jeżeli nie odpowiedzieli na 3 miesięczną terapię NLPZ i na ≥ 1 LMPCh, tak jak na miejscową terapię kortykosteroidami (≥ 2 iniekcje) i mają pozytywną opinię eksperta oraz dodatkowo spełniają 2 następujące kryteria: skala bólu VAS ≥ 40 na 100 mm, HAQ-DI $\geq 0,5$ i tkliwość pozazapalną przyczepów ścięgien ≥ 2 na skali Likert 0-4 (w przypadku zapaleniem przyczepów ścięgien) lub mają jednakowo spuchnięty palec/palce i tkliwość poza obrzękniętymi palcami ≥ 2 na skali Likert 0-4 (w przypadku zapalenia palców).</p> <p>Pacjentom po niepowodzeniu inhibitora TNF-α zaleca się podanie innego inhibitora TNF-α i ocenę jego skuteczności po 3 miesiącach.</p>
Szkocja (SIGN 2010)	<p><u>Leczenie farmakologiczne</u></p> <p>NLPZ są zalecane do krótkotrwałego łagodzenia objawów ŁZS, gdy brak przeciwwskazań (stopień C).</p>

² Wg wytycznych ASAS/EULAR 2010 terapia anti-TNF- α powinna być podawana pacjentom z uporczywą, wysoce aktywną chorobą, pomimo konwencjonalnego leczenia.

	<p>Zalecane jest rozsądne stosowanie kortykosteroidów podawanych dostawowo w leczeniu przewlekłego zapalenia błony maziowej, szczególnie w zapaleniu jedno- lub ki kustawowym, lub jako leczenie pomostowe podczas oczekiwania na efekty terapii systemowej.</p> <p>Spośród LMPCh:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leflunomid jest zalecany w leczeniu aktywnego, obwodowego ŁZS (stopień A), • sulfasalazynę można rozważyć jako leczenie alternatywne w obwodowym ŁZS (stopień C), • metotreksat może być rozważony w leczeniu ŁZS (stopień C), • dodanie cyklosporyny do metotreksatu w leczeniu ŁZS nie jest zalecane w rutynowej terapii (stopień D), • stosowanie domięśniowo lub doustnie preparatów złota w leczeniu ŁZS nie jest zalecane, gdy mniej toksyczne terapie są dostępne (stopień B). <p>Wśród inhibitorów TNF-α: adalimumab, etanercept lub infl ksymab są zalecane w leczeniu aktywnego ŁZS u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie, mają nietolerancję lub przeciwwskazania do ≥ 2 LMPCh. Stosowanie terapii biologicznych w ŁZS powinno być zgodne z wytycznymi BSR.</p>
USA (AAD 2011)	<p>Łagodne postaci ŁZS są często leczone samymi NLPZ. W przypadku braku odpowiedzi na to leczenie po 2-3 miesiącach powinno się rozważyć metotreksat.</p> <p>U pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postaci ŁZS jako I linię leczenia rozważa się: metotreksat, inhibitory TNF-α (adalimumab, etanercept, golimumab, infl ksymab) lub oba te leki jednocześnie. Sugeruje się rozpoczęcie terapii metotreksatem u pacjentów, którzy nie mają do niego przeciwwskazań. Jeżeli po 12-16 tyg. tej terapii we właściwej dawce obserwowano minimalną poprawę objawów ŁZS, jest wysoce właściwe dodanie do tego leczenia lub jego zamiana na inhibitor TNF-α. Korzyści kliniczne może również przynieść podawanie metotreksatu w skojarzeniu z cyklosporyną. W II linii leczenia zaleca się podawanie się ustekinumabu z metotreksatem.</p>

Stopień rekomendacji: A - ≥ 1 metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT w stopniu 1++ (wysokiej jakości metaanaliza, przegląd systematyczny RCT lub RCT z bardzo niskim ryzykiem nieprawidłowości) i bezpośrednie stosowanie w docelowej populacji, lub dowody naukowe składające się głównie z badań w stopniu 1+ (dobrze przeprowadzona metaanaliza, przegląd systematyczny lub RCT z niskim ryzykiem nieprawidłowości) i bezpośrednie stosowanie w docelowej populacji oraz wykazanie całkowitej spójności wyników. B – dowody naukowe, obejmujące badania w stopniu 2++ (wysokiej jakości przegląd systematyczny badań kliniczno-kontrolnych lub kohortowych, wysokiej jakości badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z bardzo niskim ryzykiem nieprawidłowości czy błędów i wysokim prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy) i bezpośrednie stosowanie w docelowej populacji oraz wykazanie całkowitej spójności wyników, lub ekstrapolacja wyników z badań w stopniu 1++ lub 1+. C – dowody naukowe, obejmujące badania w stopniu 2+ (dobrze przeprowadzone badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe z niskim ryzykiem nieprawidłowości czy błędów i umiarkowanym prawdopodobieństwem, że związek jest przyczynowy) i bezpośrednie stosowanie w docelowej populacji oraz wykazanie całkowitej spójności wyników, lub ekstrapolacja wyników z badań w stopniu 2++. D – dowody naukowe z poziomu 3 (badania nieanalityczne, takie jak raporty przypadków czy serie przypadków) lub 4 (opinia eksperta), lub ekstrapolacja wyników z badań w stopniu 2+.

Ponadto odnalezione polskie wytyczne grupy ekspertów z 2012 r.³, które opisują postępowanie terapeutyczne według zaleceń EULAR 2012 (w powyższej tabeli zawarto zaktualizowane wytyczne EULAR 2015), w związku z czym odstąpiono od ich przedstawienia. Nie opisano także wytycznych brazylijskich (BSR 2013) oraz zaleceń Mayo Clinic, zawartych w AWA nr AOTM-OT-4351-36/2014.

We wszystkich odnalezionych wytycznych zaleca się stosowanie leków biologicznych lub inhibitorów TNF-α u pacjentów z aktywnym obwodowym ŁZS, po nieuzyskaniu wystarczającej odpowiedzi na LMPCh (polska, międzynarodowa, amerykańska), wystąpieniu przeciwwskazań lub nietolerancji tego leczenia (hiszpańskie) lub po niepowodzeniu LMPCh, gdy choroba zajęła wiele stawów (francuska). W niektórych wytycznych doprecyzowano, że inhibitory TNF-α są zalecane po niepowodzeniu ≥ 1 LMPCh (europejska, portugalska, włoska) i przy obecności niekorzystnych czynników rokowniczych (brytyjska) lub też po niepowodzeniu ≥ 2 LMPCh (brytyjska, szkocka). Ponadto inhibitory TNF-α mogą być rozważone do stosowania również w I linii leczenia umiarkowanej-ciężkiej postaci ŁZS (amerykańska).

W 8 odnalezionych wytycznych zaleca się także stosowanie leków biologicznych czy też inhibitorów TNF-α w osiowym ŁZS (brytyjska) po niepowodzeniu NLPZ (europejska) lub też NLPZ, fizykoterapii i kortykosteroidów podawanych dostawowo (międzynarodowa, francuska). W niektórych wytycznych doprecyzowano, że inhibitory TNF-α zaleca się przy braku właściwej odpowiedzi na ≥ 2 NLPZ lub oporności łuszczyca na terapię miejscową, lub konieczności zastosowania terapii ogólnej (hiszpańskie), lub też przy braku właściwej odpowiedzi na ≥ 2 NLPZ oraz przy pozytywnej opinii eksperta i BASDAI ≥ 40 mm (włoska), czy też gdy BASDAI ≥ 4 lub ASDAS ≥ 2.1 (w dwóch oddzielnych pomiarach, wykonanych w ≥ 1 miesięcznych odstępach) i przy pozytywnej opinii reumatologa (portugalska).

³ Stanisławska-Biernat E., et al., Spondyloartropatie. Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. Reumatologia 2012; 50, 2: 93–102

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 7 ekspertów klinicznych. Do dalszych prac Prezes Agencji dopuścił 3 opinie ekspertów, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Niżej przedstawione opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert			Dr hab. n. med. Joanna Maj Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii
Interwencje stosowane obecnie	<ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab • Etanercept • Infliksymab • Golimumab 	<p>„NLPZ (20-50%), glukokortykosteroidy (20-30%), 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, infliksymab, dokładne dane liczby chorych leczonych biologicznie są w dyspozycji Zespołu Koordynacyjnego)”.</p>	<p>„Lekami biologicznymi, które mogą być stosowane w ramach programu lekowego u osób nie mogących stosować, tzw. klasycznych metod terapii ogólnych są następujące leki: etanercept, adalimumab, ustekinumab, Remicade/Remsima** (infliksymab)”.</p>
Interwencje, które mogą zostać zastąpione	<p>Wnioskowana technologia nie zastąpi całkowicie technologii wymienionych wyżej, jedynie może zmniejszyć częstotliwość ich stosowania. Natomiast poszerza możliwości wyboru leku przez lekarza.</p>	<p>„Będzie uzupełnieniem dotychczas podawanych inhibitorów TNF, ale nie zastąpi ich całkowicie, gdyż odpowiedź na lek i potencjalne objawy niepożądane na danych lek jest bardzo indywidualna”.</p>	<p>„Terapia innymi lekami biologicznymi, które mogą być stosowane w ramach programu lekowego u osób nie mogących stosować innych, tzw. klasycznych metod terapii ogólnej są następujące leki: etanercept, adalimumab, ustekinumab, Remicade/Remsima** (infliksymab)”.</p>
Interwencje najtańsze	<p>„Brak danych. Wszystkie wymienione technologie powinny być porównywalne cenowo.”</p>	<p>„Nie znam aktualnych cen leków”.</p>	<p>„Remsima (infliksymab)”</p>
Interwencje najskuteczniejsze	<p>„Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami EULAR i ACR wszystkie wymienione technologie są porównywalnie skuteczne. Istnieją jednak indywidualne różnice w odpowiedzi na leczenie u chorych na ŁZS, zależnie od postaci choroby oraz prawdopodobnie od czynników genetycznych.”</p>	<p>„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.</p> <p>Nie było badań „head to head” w leczeniu ŁZS inhibitorów TNF.</p> <p>Obecnie zarejestrowano w leczeniu ŁZS również monoklonalne przeciwciała hamujące interleukinę 17 oraz apremilast (doustny małącząsteczkowy inhibitor fosfodiesterazy 4 (PDE4) który działa wewnątrzkomórkowo modulując szlaki przekazań ków pro- i przeciwzapalnych), ale obecnie jest zbyt wcześnie z uwagi na krótki okres ich wprowadzenia na rynek, aby ocenić jaka jest najbardziej skuteczna terapia spośród leków o różnym mechanizmie działania.”</p>	<p>„Adalimumab – skuteczność terapii szacowana na 60%”.</p>

Ekspert	[REDACTED]	[REDACTED]	Dr hab. n. med. Joanna Maj Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii
Interwencje zalecane przez wytyczne	„Nie ma badań porównywalnych skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów TNF w ŁZS „head to head.” W rekomendacjach EULAR i ACR skuteczność inhibitorów TNF w ŁZS jest porównywalna. Wybór leku zależy od decyzji lekarza w porozumieniu z pacjentem.”	Odwołano się do badań uwzględnionych w AKL wnioskodawcy.	„Dla osób nietolerujących klasycznych metod leczenia ogólnego zaleca się stosowanie leków biologicznych (rekomendowane leki” podano w wierszu powyżej interwencji, które mogą zostać zastąpione).

*ustekinumab nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w ramach przedmiotowego programu, zamiast niego ekspert powinien wskazać golimumab** oprócz produktu Remicade i Remsima, które zawierają infl ksymb, dostępny jest także produkt Inflectra (patrz tab. 10).

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 48), obecnie finansowane w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)” ze środków publicznych w Polsce są: adalimumab, etanercept, golimumab oraz infliksymab. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 10. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Refundacja w programie lekowym								
Adalimumab	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. + 2 gaziki nasączone a kohołem	5909990005055	4155,84	4363,63	4363,63	bezpłatny	0
Etanercept	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg	4 amp.-strz.po 1 ml + 4 gaz ki z alkoholem	5909990618255	3996,00	4195,80	4195,80	bezpłatny	0
	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz.po 1 ml + 4 gaziki z a kohołem	5909990712755	3996,00	4195,80	4195,80	bezpłatny	0
	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz.+ 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gaz ków	5909990777938	1998,00	2097,90	2097,90	bezpłatny	0
Golimumab	Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	1 wstrzykiwacz	5909990717187	3696,84	3881,68	3881,68	bezpłatny	0
Infliksymab	Inflectra, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991078881	1436,40	1508,22	1508,22	bezpłatny	0
	Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g	1 fiol.po 20 ml	5909990900114	2113,80	2219,49	1508,22	bezpłatny	0
	Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991086305	1436,40	1508,22	1508,22	bezpłatny	0

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab oraz placebo (na użytek porównania pośredniego).</p>	<p>Wybrano komparatory, które są stosowane i finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)”, do którego wnioskodawca chce włączyć także ocenianą interwencję.</p>	<p>Brak uwag.</p> <p>Uwzględniono aktualnie refundowane substancje czynne we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Według ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, są to substancje obecnie stosowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu, które zostaną częściowo zastąpione przez ocenianą interwencję.</p> <p>Polskie i europejskie wytyczne kliniczne zalecają stosowanie leków biologicznych, w tym inhibitorów TNF-α, bez wyszczególnienia konkretnych substancji czynnych.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem AKL wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania certolizumabu w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z ŁZS, u których nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi na zastosowane syntetyczne, konwencjonalne leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh) albo nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi na zastosowane niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ).	Nie określono.	Populacja uwzględniona w przeglądzie systematycznym i we wniosku o objęcie refundacją są zgodne. Natomiast jest to populacja szersza niż ta, w której wnioskowany lek będzie finansowany ze środków publicznych, zgodnie z kryteriami selekcji do projektu programu lekowego (m.in. w zakresie liczby, dawki czy czasu podawania wcześniej przyjmowanych leków).
Interwencja	Certolizumab pegol stosowany w dawce nasycającej 400 mg w tygodniach 0, 2, 4 a następnie w dawce podtrzymującej 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co cztery tygodnie	Dawka certolizumabu pegol lub komparatora niezgodna z charakterystyką produktu leczniczego	Brak uwag.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab, • etanercept, • infliksymab, • golimumab, • placebo na użytek porównania pośredniego 		Brak uwag.
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe mające status I- lub II-rzędowych (≥ 1 kryterium obligatoryjne):</p> <p><u>w zakresie skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena odpowiedzi ACR20 (pierwszorzędowy punkt końcowy), ACR50, ACR70; • 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 PASI; • ocena aktywności choroby na skali DAS; • ocena odpowiedzi EULAR. <p><u>w zakresie bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane ogółem; 	Nie określono.	Rozpatrywane punkty końcowe odpowiadają celowi leczenia ŁZS, jakim jest poprawa jakości życia. Natomiast w przeglądzie nie uwzględniono innych punktów, takich jak remisja czy zmniejszenie aktywności choroby. Należy zwrócić uwagę, że uwzględnione punkty końcowe nie odpowiadają adekwatnym odpowiedziom czy małym aktywnościom choroby zdefiniowanym w proponowanym programie lekowym, zarówno dla obwodowej, jak i osiowej choroby. Jedynie definicja adekwatnej odpowiedzi na leczenie z projektu programu lekowego dla obwodowej choroby jest zbliżona do odpowiedzi PsARC. Jednak w programie jest mowa o m.in. zmniejszeniu o $\geq 30\%$ liczby bolesnych lub obrzękniętych stawów, podczas gdy odpowiedź PsARC opiera się m.in. nie na zmniejszeniu liczby, a wyniku (które nie są sobie równe), uzyskanym dla ciężkiego bólu lub obrzęku w skali 0-3 i liczbie bolesnych lub obrzękniętych stawów [EMA 2006]. Ponadto w definicji adekwatnej odpowiedzi z programu występuje m.in.: zmniejszenie w skali Likerta o ≥ 1 jednostkę aktywności choroby według chorego, jak i lekarza, natomiast, aby wystąpiła odpowiedź PsARC

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; • poważne zdarzenia niepożądane; • poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; • poważne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; • infekcje; • poważne infekcje; • infekcje górnych dróg oddechowych; • reakcje w miejscu podania 		musi wystąpić poprawa w ≥ 2 z 4 ocen (wynik w obrzniętych stawach, wynik w czułych stawach, ocena ogólna wg lekarza i ocena ogólna wg pacjenta), w tym 1 musi dotyczyć zmniejszenia wyniku dla obrzniętych lub tkliwych stawów, czyli 2. może dotyczyć oceny pacjenta lub lekarza.
Typ badań	prospektywne, kontrolowane (otwarte lub z pojedynczą bądź podwójnie ślepa próbą) badania kliniczne z randomizacją	badania bez randomizacji lub z pseudorandomizacją. niekontrolowane, na zdrowych ochotkach lub w populacji pacjentów z innym wskazaniem, subanalizy badań klinicznych.	Nie uwzględniono badań obserwacyjnych, przez co pominięto ew. badania dotyczące skuteczności praktycznej ocenianej interwencji i długookresowego bezpieczeństwa.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje w językach: angielskim i polskim, • publikacje dostępne w pełnych tekstach (abstrakty konferencyjne uzupełniały jedynie dane uzyskane z pełnych publikacji) 	Badania nieopublikowane w formie pełnego tekstu (dostępne jedynie jako abstrakt konferencyjny a bo w postaci wyników opublikowanych jedynie na stronie clinicaltrials.gov).	Zgodnie z aktualnie obowiązującymi polskimi wytycznymi HTA wyszukiwanie powinno dotyczyć publikacji nie tylko w języku polskim i angielskim, ale również w języku niemieckim i francuskim.

W ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono również wyszukiwanie pełnotekstowych opracowań wtórnych, dotyczących zastosowania certolizumabu pegol w leczeniu ŁZS.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w bazach MEDLINE (przez PubMed), EMBASE i Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 28.09.2015 r. W celu odnalezienia opracowań wtórnych przeszukano bazę CRD oraz strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA. Autorzy analizy korzystali również z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Dokonano również przeglądu rejestrów badań klinicznych (National Institutes of Health – ClinicalTrials.gov) oraz dokonano przeszukiwania za pomocą wyszukiwarek internetowych. W AKL wnioskodawcy nie podano, że w trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo. Skonstruowana strategia wyszukiwania odpowiadała rozpatrywanemu problemowi decyzyjnemu i była wystarczająco czuła.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid), The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji, komparatorów oraz łuszczycowego zapalenia stawów. Przeszukiwania zostały przeprowadzone w dniach 4 czerwca 2016 r. W wyniku wyszukiwania własnego analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań pierwotnych, które spełniałyby kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 8 pierwotnych badań z randomizacją, w tym jedno badanie porównujące CZP z PLC (RAPID-PsA), 2 badania porównujące ADA z PLC (Genovese 2007, ADEPT), 2 badania porównujące ETA z PLC (Mease 2000, Mease 2004), 2 badania porównujące INF z PLC (IMPACT i IMPACT 2) oraz jedno badanie porównujące GOL z PLC (GO-REVEAL). Ponadto w przeglądzie w rozdz. 7 Analiza efektywności praktycznej omówiono abstrakt konferencyjny EULAR 2015, który nie spełniał kryteriów włączenia do analizy.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Cerolizumab pegol			
RAPID-PsA <i>Mease 2014</i> <u>Źródło finansowania:</u> UCB Pharma	Wielośrodkowe, prospektywne badanie III fazy, z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo. <u>Interwencja:</u> <ul style="list-style-type: none"> CZP w dawce 400 mg w tyg. 0, 2 i 4, a następnie w dawce 200 mg co dwa tygodnie (200 mg q2w), CZP w dawce 400 mg w tyg. 0, 2 i 4, a następnie w dawce 400 mg co cztery tygodnie (400 mg q4w), placebo (PLC). <u>Dodatkowe interwencje:</u> <ul style="list-style-type: none"> monoterapia MTX, sulfasalazyną lub leflunomidem, doustne GKS w dawce nie większej niż równoważność 10 mg/dzień prednizonu. <u>Hipoteza:</u> <i>superiority</i> . <u>Okres obserwacji:</u> 216 tygodni (analiza podstawowa dla 24-tygodniowego podwójnie zaślepionego okresu).	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> ŁZS wieku dorosłego, zdiagnozowane ≥ 6 miesięcy wcześniej (diagnoza zgodnie z CASPAR), aktywna choroba stawów zdefiniowana jako tkliwość ≥ 3 stawów, obrzęk ≥ 3 stawów oraz OB. ≥ 28 mm/h lub CRP $> 7,9$ mg/L, niepowodzenie ≥ 1 terapii LMPCh, aktywne zmiany łuszczycowe skóry lub udokumentowana łuszczyca w wywiadzie. <u>Liczba pacjentów</u> CZP 200 mg q2w: 138 CZP 400 mg q4w: 135 PLC: 136	<u>Pierwszorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> ACR20 po 12 tygodniach, ocena zmian wg skali Sharpa po 24 tygodniach. <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> ACR20 po 24 tygodniach, zmiana w stosunku do wartości początkowych w HAQ-DI po 24 tygodniach, PASI75 po 24 tygodniach u pacjentów z $\geq 3\%$ BSA na początku badania, ACR50, ACR70, PASI90 po 24 tygodniach, zmiana wyniku w skali LEI u pacjentów z początkowym wynikiem ≥ 1, wynik PsARC po 12 i 24 tygodniach, wynik nAPSI, bezpieczeństwo.
Adalimumab			
<i>Genovese 2007</i> <u>Źródło finansowania:</u> Abbott Laboratories	Wielośrodkowe, prospektywne badanie III fazy, z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo. <u>Interwencja:</u> <ul style="list-style-type: none"> ADA w dawce 40 mg q2w, PLC. <u>Dodatkowe interwencje:</u> <ul style="list-style-type: none"> doustne GKS w dawce nie większej niż równoważność 10 mg/dzień prednizonu, <ul style="list-style-type: none"> MTX lub inne LMPCh z wyjątkiem cyklosporyny i takrolimusu. <u>Hipoteza:</u> <i>superiority</i> . <u>Okres obserwacji:</u> I faza zaślepienia: 12 tyg. II faza open-label (wszyscy pacjenci otrzymywali ADA): 12 tyg.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat, dobry ogólny stan zdrowia, tkliwość lub ból ≥ 3 stawów, obrzęk ≥ 3 stawów, aktywne zmiany łuszczycowe skóry lub udokumentowana łuszczyca w wywiadzie, przyjmowanie LMPCh lub wcześniejsze niepowodzenie terapii LMPCh. <u>Liczba pacjentów</u> ADA: 51 PLC: 51	<u>Pierwszorzędowe:</u> ACR20 po 12 tygodniach. <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> liczba tkliwych stawów (ang. <i>tender joint count</i>, TJC), liczba obrzękniętych stawów (ang. <i>swollen joint count</i>, SJC), zapalenie palców, zapalenie przyczepów ścięgien, ból, ocena aktywności choroby dokonywana przez pacjenta i lekarza (w skali VAS), ACR50, ACR70, wynik PsARC, ocena niepełnosprawności (HAQ-DI), SF-36, FACIT-F, DLQI, bezpieczeństwo.
ADEPT <i>Mease 2005</i> <u>Źródło</u>	Wielośrodkowe, prospektywne badanie III fazy, z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat, aktywność choroby umiarkowana do poważnej (zdefiniowana jako 	<u>Pierwszorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> ACR20 po 12 tygodniach, ocena zmian strukturalnych dłoni i stóp wg skali Sharpa

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>finansowania:</u> Abbott Laboratories</p>	<p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ADA w dawce 40 mg q2w, • PLC. <p><u>Dodatkowe interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MTX, • GKS w dawce nie większej niż równoważność 10 mg/dzień prednizonu. <p><u>Hipoteza:</u> <i>superiority</i>.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 144 tygodni (analiza podstawowa dla 24-tygodniowego podwójnie zaślepionego okresu).</p>	<p>tkliwość lub ból ≥ 3 stawów, obrzęk ≥ 3 stawów),</p> <ul style="list-style-type: none"> • aktywne zmiany łuszczycowe skóry lub udokumentowana łuszczycyca w wywiadzie. <p><u>Liczba pacjentów</u> ADA: 153 PLC: 162</p>	<p>po 24 tygodniach.</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ACR20 po 24 tygodniach, • ACR50 po 12 i 24 tygodniach, • ACR70 po 12 i 24 tygodniach, • wyn k PsARC, • ocena niepełnosprawności (HAQ-DI), • SF-36, • FACIT-F, • PASI75, • PASI50, • ocena zaawansowania łuszczycy (PGA), • DLQI, • bezpieczeństwo.
Etanercept			
<p><i>Mease 2000</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Immunex Corporation (obecnie Amgen)</p>	<p>Wieloośrodkowe, prospektywne badanie III fazy, z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ETA w dawce 25 mg biw, • PLC. <p><u>Dodatkowe interwencje:</u> MTX.</p> <p><u>Hipoteza:</u> <i>superiority</i>.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 12 tygodni.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek 18–70 lat, • aktywna choroba stawów zdefiniowana jako tkliwość lub ból ≥ 3 stawów, obrzęk ≥ 3 stawów • wcześniejsze niepowodzenie terapii NLPZ, • kandydaci do terapii immunomodulującej. <p><u>Liczba pacjentów</u> ETA: 30 PLC: 30</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Wynik PsARC po 12 tygodniach.</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ACR20 po 12 tygodniach, • ACR50, • ACR70, • PASI75 po 12 tygodniach, • procentowa zmiana PASI, • bezpieczeństwo.
<p><i>Mease 2004</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Immunex Corporation (obecnie Amgen)</p>	<p>Wieloośrodkowe, prospektywne badanie III fazy, z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ETA w dawce 25 mg biw, • PLC. <p><u>Dodatkowe interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MTX, • GKS w dawce nie większej niż równoważność 10 mg/dzień prednizonu, • Leczenie miejscowe w okolicach skóry głowy, pach i pachwin. <p><u>Hipoteza:</u> <i>superiority</i>.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> faza zaślepienia: 24 tyg. II faza open-label (wszyscy pacjenci otrzymywali ETA): 24 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek 18–70 lat, • aktywna choroba stawów zdefiniowana jako tkliwość ≥ 3 stawów, obrzęk ≥ 3 stawów, • wcześniejsze niepowodzenie terapii NLPZ, • jeden z pięciu podtypów ŁZS wyodrębnionych przez Moll i Wright 1973, • stabilna łuszczycyca plackowata z co najmniej jedną zmianą skórną o średnicy ≥ 2 cm. <p><u>Liczba pacjentów</u> ETA: 101 PLC: 104</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> ACR20 po 12 tygodniach.</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ACR50, • ACR70, • PASI75, • PASI50, • SF-36, • HAQ, • ocena zmian strukturalnych dłoni i stóp wg skali Sharpa po 24 tygodniach, • bezpieczeństwo.
Infliksymab			
<p>IMPACT</p> <p><i>Antoni 2005</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> NIH,</p>	<p>Wieloośrodkowe, prospektywne badanie III fazy, z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo.</p> <p><u>Interwencja:</u></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ŁZS zdiagnozowane ≥ 6 miesięcy wcześniej, • niepowodzenie ≥ 1 terapii LMPCh, • aktywna choroba wielostawowa 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> ACR20 po 16 tygodniach.</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI po 16 i 50 tygodniach,

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Centocor (obecnie Janssen Biotech), Schering-Plough Research Institute</p>	<ul style="list-style-type: none"> • INF w dawce 5 mg/kg masy ciała w tygodniach 0, 2, 6 i 14, 22, 30, 38 i 46, • PLC. <p><u>Dodatkowe interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • monoterapia MTX, sulfasalazyną, leflunomidem, hydroksychlorochiną, domięśniowymi solami złota, penicylamina lub azatiopryną. • doustne GKS w dawce nie większej niż równoważność 10 mg/dzień prednizonu, • jedna iniekcja dostawowych GSK dozwolona w II fazie badania, • leczenie miejscowe łuszczycy. <p><u>Hipoteza:</u> <i>superiority</i>.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> faza zaślepienia: 16 tyg. II faza zaślepienia (wszyscy pacjenci otrzymywali INF): 34 tyg.</p>	<p>zdefiniowana jako tkliwość ≥ 5 stawów, obrzęk ≥ 5 stawów oraz OB. ≥ 28 mm/h lub CRP ≥ 15 mg/L i/lub poranna sztywność trwająca ≥ 45 minut,</p> <ul style="list-style-type: none"> • negatywne wyniki testów serologicznych (czynnik reumatoidalny, RF), • negatywny wynik testu na gruźlicę aktywną i utajoną. <p><u>Liczba pacjentów</u> INF: 52 PLC: 52</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ból i obrzęk stawów, • zapalenie palców, • PsARC, • DAS28, • zapalenie przyczepów ścięgien, • ocena aktywności choroby i bólu dokonywana przez pacjenta i lekarza (w skali VAS), • HAQ, • poziom CRP, • bezpieczeństwo.
<p>IMPACT 2 <i>Antoni 2005</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Centocor (obecnie Janssen Biotech), Schering-Plough Research Institute</p>	<p>Wielośrodkowe, prospektywne badanie III fazy, z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • INF w dawce 5 mg/kg masy ciała w tygodniach 0, 2, 6 i 14, 22, • PLC. <p><u>Dodatkowe interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MTX, • doustne GKS w dawce nie większej niż równoważność 10 mg/dzień prednizonu, • łagodne leczenie miejscowe na twarzy i pachwinach. <p><u>Hipoteza:</u> <i>superiority</i>.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> faza zaślepienia: 24 tyg. II faza zaślepienia (wszyscy pacjenci otrzymywali INF): 30 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ŁZS zdiagnozowane ≥ 6 miesięcy wcześniej, • aktywna choroba wielostawowa zdefiniowana jako tkliwość ≥ 5 stawów, obrzęk ≥ 5 stawów oraz CRP ≥ 15 mg/L lub poranna sztywność trwająca ≥ 45 minut, • niepowodzenie ≥ 1 terapii LMPCh lub NLPZ, • stabilna łuszczycy plackowata z co najmniej jedną zmianą skórą o średnicy ≥ 2 cm, • negatywne wyniki testów serologicznych (czynnik reumatoidalny, RF). <p><u>Liczba pacjentów</u> INF: 100 PLC: 100</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> ACR.</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PsARC, • długość trwania porannej sztywności, • zapalenie palców, • zapalenie przyczepów ścięgien, • SF-36, • PASI, • bezpieczeństwo.
Golimumab			
<p>GO-REVEAL <i>Kavanaugh 2009</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Centocor (obecnie Janssen Biotech), Schering-Plough Research Institute</p>	<p>Wielośrodkowe, prospektywne badanie III fazy, z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo.</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • GOL w dawce 50 mg w tygodniach 0, 4, 8, 12, 16, i 20, • GOL w dawce 100 mg w tygodniach 0, 4, 8, 12, 16, i 20, • PLC. <p><u>Dodatkowe interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MTX, • GKS w dawce nie większej niż równoważność 10 mg/dzień prednizonu, • NLPZ. <p><u>Hipoteza:</u> <i>superiority</i>.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Aktywne ŁZS zdefiniowane jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tkliwość ≥ 3 stawów, obrzęk ≥ 3 stawów, • negatywne wyniki testów serologicznych (czynnik reumatoidalny, RF), • jeden podtyp ŁZS, • łuszczycy plackowata z co najmniej jedną zmianą skórą o średnicy ≥ 2 cm, <p>pomimo terapii LMPCh lub NLPZ.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> GOL 50 mg: 146 GOL 100 mg: 146 PLC: 113</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> ACR po 14 tygodniach.</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ACR50, • ACR70, • PASI, • NAPS1, • PsARC, • DAS28, • zapalenie palców, • zapalenie przyczepów ścięgien, • SF-36, • HAQ, • bezpieczeństwo.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	faza zaślepienia: 24 tyg. II faza zaślepienia (wszyscy pacjenci otrzymywali GOL): do 5 lat		

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w Aneksie 4–8 AKL wnioskodawcy.

Definicje wybranych punktów końcowych

Odpowiedź PsARC – poprawa w co najmniej dwóch z czterech pomiarów (samoocena pacjenta, ocena lekarza, ból/tkliwość stawów, obrzęk stawów); w tym obowiązkowo w zakresie bólu/tkliwości lub obrzęku stawów oraz bez pogorszenia w żadnym z pomiarów. Poprawa lub pogorszenie samooceny pacjenta i oceny lekarza były zdefiniowane odpowiednio jako zmniejszenie lub zwiększenie o 1 punkt w skali Likerta. Poprawa lub pogorszenie bólu/tkliwości lub obrzęku stawów były zdefiniowane odpowiednio jako zmniejszenie o $\geq 30\%$ lub zwiększenie o $\geq 30\%$ w skali oceny (skala nie równa się liczbie stawów). [EMA 2006]

ACR20/50/70 – ocena składa się z następujących kategorii:

- liczba tkliwych stawów,
- liczba obrzękniętych stawów,
- ocena bólu przez chorego,
- całościowa ocena przez chorego,
- całościowa ocena przez lekarza,
- ocena niepełnosprawności przez chorego,
- ocena wskaźników zapalenia (OB lub CRP).

Poprawa o $\geq 20\%$ w kryteriach związanych z tkliwością i obrzękiem stawów oraz o $\geq 20\%$ w ≥ 3 pozostałych kryteriach oznacza poprawę wg kryteriów ACR20 (analogicznie definiuje się poprawę ACR50 i ACR70). [Felson 1995]

Skala **PASI** łączy trzy cechy fizyczne: rumień, łuskę i naciek, jako trzy odrębne parametry obliczane dla każdej części ciała z osobna (głowa, tułów, kończyny górne i dolne), z uwzględnieniem stopnia ich nasilenia (0 dla braku zmian chorobowych, 1 – lekki, 2 – średni, 3 – nasilony i 4 – bardzo nasilony) oraz odsetka zajętej powierzchni (0 dla braku zmian chorobowych, 1: zajęcie $< 10\%$, 2: 10–30%, 3: 30–50%, 4: 50–70%, 5: 70–90% i 6: $> 90\%$). Maksymalny rezultat skali wynosi 72. Im wyższy wynik, tym większy stopień ciężkości łuszczycy. [Wielowieyska-Szybińska 2012]

Wskaźnik niepełnosprawności **HAQ-DI** składa się z ośmiu kategorii: ubieranie i mycie się, poranne wstawanie, jedzenie, chodzenie, higiena osobista, podnoszenie, chwytanie i czynności ruchowe. Wynik końcowy zawiera się w przedziale 0–3, gdzie 0 oznacza najlepszy stan – wykonywanie wszystkich czynności bez problemu, a 3 oznacza stan najgorszy – brak możliwości wykonania czynności. [Fries 1980]

Kwestionariusz oceny stanu zdrowia **SF-36** składa się z ośmiu kategorii: aktywność fizyczna, ograniczenia funkcjonowania związane ze stanem fizycznym, ból cielesny, ogólna ocena zdrowia, vitalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenia funkcjonowania związane ze stanem psychicznym, poczucie zdrowia psychicznego. Wyniki przedstawiane są w skali 0–100, gdzie 0 oznacza stan najlepszy a 100 – najgorszy. [Ware 1992]

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ocenie jakości badań RCT włączonych do przeglądu systematycznego zastosowano skalę Jadad.

Badanie oceniające skuteczność CZP w porównaniu z PLC, RAPID-PsA, było randomizowane (z użyciem systemu IVRS). Randomizacja na początku badania przeprowadzona była ze stratyfikacją ze względu na ośrodek badawczy i wcześniejszą ekspozycję na inhibitory TNF α . Badanie zostało opisane jako podwójnie zaślepienie, nie podano jednak szczegółowego opisu metody zaślepienia. Zawarto informacje o pacjentach utraconych z badania. Stopień utraty po 24 tygodniach wyniósł kolejno 7%, 11% i 11% pacjentów w grupach CZP 200 mg q2w, CZP 400 mg q4w i PLC. W populacji ITT grupy były dobrze zbalansowane pod względem demograficznym i klinicznym pomiędzy ramionami (poinformowano, że nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami). CZP w badaniu RAPID-PsA stosowano w schemacie zgodnym z ChPL i zapisem programu lekowego: w dawce nasycającej wynoszącej 400 mg w tyg. 0, 2 i 4, a następnie w dawce 200 mg co dwa tygodnie (200 mg q2w) lub 400 mg co cztery tygodnie (400 mg q4w). Dodatkowo pacjenci mogli stosować monoterapię MTX, SUL lub LEF oraz doustne GKS. Równorzędnymi pierwszorzędnymi punktami końcowymi były odsetek pacjentów z poprawą kliniczną ACR20 po 12 tygodniach oraz ocena zmian wg skali Sharpa po 24

tygodniach. Dla pierwszorzędnego punktu końcowego zakładano hipotezę wyższości (*superiority*). Estymacja wielkości efektu klinicznego oraz danych dotyczących bezpieczeństwa odbywała się zgodnie z intencją leczenia (ITT), z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów. Okres obserwacji w badaniu wynosił do 216 tygodni, jednakże dane powyżej 24. tygodnia były dostępne wyłącznie dla pacjentów otrzymujących CZP. Jest to wynikiem tego, iż wszyscy pacjenci z grupy otrzymującej PLC po 24 tygodniach leczenia otrzymywali aktywne leczenie. Badanie RAPID-PsA zostało przez autorów analizy ocenione na 4 punkty na 5 możliwych (ocena została obniżona ze względu na brak opisu metody zaślepienia).

Obydwa badania oceniające skuteczność ADA w porównaniu z PLC, Genovese 2007 i ADEPT, były randomizowane (randomizacja blokowa z użyciem systemu IVRS w badaniu Genovese 2007; w badaniu ADEPT nie opisano metody randomizacji). Badania zostały opisane jako podwójnie zaślepienie, nie podano jednak szczegółowego opisu metody zaślepienia. W badaniach zawarto informacje o pacjentach utraconych z badania. Stopień utraty po 12 tygodniach wyniósł kolejno 2% i 10% pacjentów w grupach ADA i PLC (Genovese 2007), a po 24 tygodniach – 8% i 8% (ADEPT). W obu badaniach stosowano ADA w dawce 40 mg q2w (zgodnie z obowiązującym PL), w badaniu Genovese 2007 przez okres 24 tygodni, a w badaniu ADEPT do 144 tygodni. Pierwszorzędnym punktem końcowym w obu badaniach był odsetek pacjentów z poprawą kliniczną ACR20 po 12 tygodniach. Dodatkowo w badaniu ADEPT oceniano drugi pierwszorzędowy punkt końcowy, którym była ocena zmian strukturalnych dłoni i stóp wg skali Sharpa po 24 tygodniach. W obu badaniach estymacja wielkości efektu klinicznego oraz danych dotyczących bezpieczeństwa odbywała się zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia, u wszystkich pacjentów, którzy zażyli co najmniej jedną dawkę leku (mITT). Badanie ADEPT zostało przez autorów analizy ocenione na 3 punkty (ocena obniżona ze względu na brak opisu metod randomizacji i zaślepienia), a badanie Genovese 2007 na 4 punkty na 5 możliwych (ocena obniżona ze względu na brak opisu metody zaślepienia).

Obydwa badania oceniające skuteczność ETA w porównaniu z PLC, Mease 2000 i Mease 2004, były randomizowane (randomizacja blokowa w Mease 2000; w badaniu Mease 2004 nie opisano metody randomizacji). Badania zostały opisane jako podwójnie zaślepienie, i w obu publikacjach podano, że interwencja była identyczna z placebo. W badaniach zawarto informacje o pacjentach utraconych z badania. Stopień utraty po 12 tygodniach wyniósł kolejno 0% i 13% pacjentów w grupach ETA i PLC (Mease 2000), a po 24 tygodniach – 8% i 31% (Mease 2004). W obu badaniach stosowano ETA w dawce 25 mg biw (zgodnie z obowiązującym PL), w badaniu Mease 2000 przez okres 12 tygodni, a w badaniu Mease 2004 przez 24 tygodnie. Pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu Mease 2000 był wynik PsARC po 12 tygodniach, a w badaniu Mease 2004 odsetek pacjentów z poprawą kliniczną ACR20 po 12 tygodniach. Estymacja wielkości efektu klinicznego oraz danych dotyczących bezpieczeństwa odbywała się zgodnie z intencją leczenia (ITT), z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów w obu badaniach. Badania Mease 2000 i Mease 2004 zostało przez autorów analizy ocenione na 4 punkty na 5 możliwych, a ocena została obniżona ze względu na brak opisu metody randomizacji. Zdaniem analityków Agencji badanie Mease 2000 powinno otrzymać maksymalną liczbę punktów, ponieważ w publikacji przedstawiono opis zastosowanej metody randomizacji (randomizacja blokowa).

Obydwa badania oceniające skuteczność INF w porównaniu z PLC, IMPACT i IMPACT 2, były randomizowane (algorytm dynamicznej alokacji w IMPACT 2; w badaniu IMPACT nie opisano metody randomizacji). Badania zostały opisane jako podwójnie zaślepienie i w obu publikacjach podano, że interwencja była identyczna z placebo. W badaniach zawarto informacje o pacjentach utraconych z badania. Stopień utraty po 16 tygodniach wyniósł kolejno 6% i 4% pacjentów w grupach INF i PLC (IMPACT), a po 24 tygodniach – 13% i 11% (IMPACT 2). W obu badaniach stosowano INF w dawce 5 mg/kg masy ciała w tygodniach 0, 2, 6 i następnie co 8 tygodni (zgodnie z obowiązującym PL). Pierwszorzędnym punktem końcowym w obu badaniach był odsetek pacjentów z poprawą kliniczną ACR20. W obu badaniach estymacja wielkości efektu klinicznego we wszystkich włączonych badaniach odbywała się zgodnie ze intencją leczenia (ITT), z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów. Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa objęła wszystkich pacjentów, którzy zażyli co najmniej jedną dawkę leku (mITT). Badanie IMPACT zostało przez autorów analizy ocenione na 4 punkty (ocena obniżona ze względu na brak opisu metody randomizacji), a badanie IMPACT 2 na 5 punktów na 5 możliwych.

Badanie oceniające skuteczność GOL w porównaniu z PLC, GO-REVEAL, było randomizowane (randomizacja centralna z użyciem systemu IVRS). Badanie zostało opisane jako podwójnie zaślepienie, nie podano jednak szczegółowego opisu metody zaślepienia. W badaniu zawarto informacje o pacjentach utraconych z badania. Stopień utraty po 24 tygodniach wyniósł kolejno 1%, 5% i 9% pacjentów w grupach GOL 100 mg q4w, GOL 50 mg q4w i PLC. GOL stosowano w dwóch dawkach: 50 mg q4w (zgodnie z obowiązującym PL) oraz 100 mg q4w przez okres do 5 lat. Pierwszorzędnym punktem końcowym w obu badaniach był odsetek pacjentów z poprawą kliniczną ACR20 po 14 tygodniach. Estymacja wielkości efektu klinicznego oraz danych dotyczących bezpieczeństwa we wszystkich włączonych badaniach odbywała się zgodnie ze intencją leczenia (ITT), z

uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów. Badanie GO-REVEAL zostało przez autorów analizy ocenione na 4 punkty na 5 możliwych (ocena obniżona ze względu na brak opisu metody zaślepienia).

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Niewielką liczbę 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,
- 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
- wyniki analizy bezpieczeństwa w przypadku adalimumabu, etanerceptu i infliksimabu zawierają zarówno dane dla 12. jak i dla 24. tygodnia leczenia.”

„Badanie RAPID-PsA było badaniem, którego wielkość badanej próby została ustalona pod kątem oceny skuteczności leczenia, a zatem analiza statystyczna wyników dotyczących bezpieczeństwa (ze względu na fakt, że parametry oceny bezpieczeństwa były drugorzędowymi parametrami oceny w badaniu) powinna być traktowana ze szczególną ostrożnością. Szczególnie należy zwrócić uwagę na fakt, że prezentowana analiza publikowanych danych nie uwzględnia czasu ekspozycji ani wielokrotności działań niepożądanych występujących u jednego pacjenta. Dodatkowo interpretacja wyników analizy bezpieczeństwa oparta na publikowanych danych jest zaburzona ze względu na fakt, że populacja pacjentów otrzymujących placebo, która w 16. tygodniu nie uzyskiwała odpowiedzi na leczenie migrowała do grupy otrzymującej aktywne leczenie certolizumabem. Powoduje to, że dla 24-tygodniowego horyzontu obserwacji, dla którego raportowane są działania niepożądane, zaburzeniu (na niekorzyść certolizumabu) ulega balans czasu ekspozycji, który dla placebo jest krótszy niż wynika to z horyzontu obserwacji.

Interpretując wyniki oceny bezpieczeństwa należy również zwrócić uwagę na szerokie zakresy przedziałów ufności (95% CI), które wynikają z niskiej liczby rejestrowanych zdarzeń niepożądanych.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Do kryteriów dermatologicznych klasyfikacji do programu lekowego należą nasilenie zmian łuszczycy zdefiniowane jako PASI wynoszące >10 oraz BSA wynoszące >10. Mediana PASI w ramionach badania RAPID-PsA wahała się między ramionami od 7,0 do 8,1, natomiast minimalna wartość wahała się od 0,3 do 0,6. W przypadku BSA, wynik $\leq 2\%$ raportowano na początku badania u 24,8–43,7% pacjentów w zależności od ramienia badania.

Jednym z kryteriów klasyfikacji do programu lekowego w przypadku zajęcia stawów obwodowych jest niezadowolająca odpowiedź na co najmniej dwa tradycyjne LMPCh, w tym metotreksat (chyba, że wystąpiły objawy nietolerancji). W badaniu RAPID-PsA tylko jeden preparat LMPCh stosowało, w zależności od ramienia badania, 44,2–54,4% pacjentów, a 1,5–2,9% pacjentów nie stosowało wcześniej żadnego LMPCh (44,1–52,9% pacjentów stosowało wcześniej ≥ 2 LMPCh). W przypadku osiowej postaci choroby wymagana jest nieskuteczność co najmniej dwóch NLPZ w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej dawce. 8,9–18,1% pacjentów w badaniu RAPID-PsA nie stosowało w ogóle NLPZ przed udziałem w badaniu. W przypadku pacjentów, którzy stosowali wcześniej NLPZ, nie określono liczby stosowanych substancji.

W badaniu RAPID-PsA nie określono typu ŁZS u włączonych pacjentów. Nie wiadomo zatem, jaki odsetek pacjentów miał zajęcie stawów obwodowych lub stawów osiowych.

Wg zapisów proponowanego programu lekowego, za adekwatną odpowiedź na leczenie uznaje się:

- w przypadku zajęcia stawów obwodowych – zmniejszenie o przynajmniej 30% liczby bolesnych lub obrzękniętych stawów oraz zmniejszenie w skali Likerta o przynajmniej jedną jednostkę aktywności choroby według chorego, jak i lekarza;

⁴ W uzupełnieniach do AKL (rozdz. 4.2.) opisano jednak cztery opracowania wtórne.

- w przypadku zajęcia stawów kręgosłupa – zmniejszenie wartości BASDAI o przynajmniej 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia lub o 2 jednostki, ale wówczas jego wartość nie może być wyższa jak 4.

Definicja adekwatnej odpowiedzi na leczenie z projektu programu lekowego jest zbliżona do odpowiedzi PsARC, ocenianej w badaniu RAPID-PsA, jednak nie są one tożsame. Wskaźnik BASDAI nie był natomiast oceniany w badaniu RAPID-PsA.

Jednym z równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych w badaniu RAPID-PsA była odpowiedź ACR20. Skala odpowiedzi ACR20/50/90 powstała jako narzędzie służące do oceny pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Nie jest jasne jaka odpowiedź ACR wskazuje na istotny klinicznie efekt leczenia u pacjentów z ŁZS.

W badaniach oceniano istotne punkty końcowe takie jak jakość życia czy zdarzenia niepożądane, natomiast nie oceniano innych, np. przeżycia całkowitego (przedstawiono jedynie dane z abstraktu EULAR 2015, w którym przedstawiono dane ze szwedzkiego rejestru dotyczące skumulowanego prawdopodobieństwa przeżycia przez pierwszy rok leczenia CZP) czy wyleczenia. Warto mieć na uwadze, że według EULAR 2015 głównym celem leczenia w ŁZS jest maksymalizacja jakości życia poprzez kontrolę objawów, zapobieganie uszkodzeniom strukturalnym, normalizacji funkcjonowania i życia społecznego oraz zniesienie stanu zapalnego. Stosowanie leczenia w ŁZS powinno być nacelowane na osiągnięcie remisji lub niskiej aktywności choroby. W badaniach nie oceniano jednak remisji ani niskiej aktywności choroby definiowanych w wytycznych EULAR 2015.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „Brak badań umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego certolizumabu z aktywnymi komparatorami i w związku z tym konieczność przeprowadzenia porównań pośrednich, które cechują się niższą wiarygodnością,
- 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,
- 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,
- wnioski z porównania pośredniego drugorzędowych punktów końcowych (przez wspólny komparator), szczególnie wobec heterogeniczności badań, należy przyjmować bardzo krytycznie.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

W AKL wnioskodawcy parametry bezwzględne podawano tylko w sytuacji, gdy wynik przedstawiony za pomocą parametru względnego był istotny statystycznie. Jest to podejście niezgodne z aktualnie obowiązującymi Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych, zgodnie z którymi wyniki badań klinicznych powinny być prezentowane za pomocą parametrów względnych oraz bezwzględnych.

Autorzy analizy zaprezentowali wartości NNT i NNH zaokrąglone do dwóch miejsc po przecinku. Jest to podejście nieprawidłowe, gdyż wartości te powinny być zawsze przedstawiane jako dodatnie liczby całkowite [Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions].

Analityk Agencji odnalazł błędy w ekstrakcji i obliczeniach w danych dotyczących skuteczności. Błędy te jednak w większości przypadków nie wpływały na wnioskowanie⁵.

Odnaleziono błędy w ekstrakcji danych dotyczących bezpieczeństwa (tj.: pominięto wyniki, uwzględniono niewłaściwe wartości). Szczegóły podano w rozdz. 4.2.1.2 niniejszej AWA. Nieprawidłowo zinterpretowano niektóre uzyskane wyniki, np. „w porównaniu do placebo częstość występowania zdarzeń niepożądanych

⁵ Wyjątek stanowią dane dla punktu końcowego PASI90 w porównaniu CZP vs INF.

łącznie była istotnie statystycznie niższa w grupie golimumabu” lub „adalimumabu”, pomimo odpowiednio oszacowanego RR=1,14 (95% CI: 0,95; 1,38), RR=1,13 (95% CI: 0,87; 1,47).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

CZP vs ADA

Skuteczność CZP w porównaniu z placebo w leczeniu ŁZS oceniano w jednym randomizowanym badaniu klinicznym – RAPID-PsA, natomiast skuteczność ADA w porównaniu z PLC oceniano w dwóch RCT – ADEPT i Genovese 2007.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności dla porównania CZP vs ADA – punkty końcowe dychotomiczne [wg tab. 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91 AKL wnioskodawcy]

Punkt końcowy	Dawka CZP	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego RR (95%CI)		Porównanie pośrednie CZP vs ADA RR (95% CI)
			CZP vs PLC	ADA vs PLC	
ACR20	200 mg	12	2,39 (1,72; 3,32)	3,42 (2,08; 5,63)	0,70 (0,38; 1,27)
	200 mg	24	2,71 (1,95; 3,76)	3,84 (2,59; 5,70)	0,71 (0,42; 1,18)
	400 mg	12	2,14 (1,52; 3,00)	3,42 (2,08; 5,63)	0,63 (0,34; 1,14)
	400 mg	24	2,39 (1,71; 3,35)	3,84 (2,59; 5,70)	0,62 (0,37; 1,05)
	Łącznie	12	2,26 (1,65; 3,11)	3,42 (2,08; 5,63)	0,66 (0,37; 1,19)
	Łącznie	24	2,55 (1,86; 3,51)	3,84 (2,59; 5,70)	0,66 (0,40; 1,10)
ACR50	200 mg	12	3,29 (1,94; 5,56)	10,02 (4,71; 21,28)	0,33 (0,13; 0,82)
	200 mg	24	3,54 (2,18; 5,73)	6,33 (3,36; 11,92)	0,56 (0,25; 1,24)
	400 mg	12	2,96 (1,73; 5,05)	10,02 (4,71; 21,28)	0,30 (0,12; 0,74)
	400 mg	24	3,20 (1,96; 5,23)	6,33 (3,36; 11,92)	0,51 (0,23; 1,13)
	Łącznie	12	3,12 (1,88; 5,17)	10,02 (4,71; 21,28)	0,31 (0,13; 0,77)
	Łącznie	24	3,37 (2,11; 5,37)	6,33 (3,36; 11,92)	0,53 (0,24; 1,17)
ACR70	200 mg	12	8,38 (3,06; 22,97)	15,75 (4,44; 55,82)	0,53 (0,11; 2,68)
	200 mg	24	6,41 (2,80; 14,64)	18,77 (4,59; 76,72)	0,34 (0,07; 1,75)
	400 mg	12	4,28 (1,48; 12,39)	15,75 (4,44; 55,82)	0,27 (0,05; 1,42)
	400 mg	24	5,37 (2,32; 12,43)	18,77 (4,59; 76,72)	0,29 (0,06; 1,47)
	Łącznie	12	6,35 (2,34; 17,21)	15,75 (4,44; 55,82)	0,40 (0,08; 2,02)
	Łącznie	24	5,89 (2,63; 13,22)	18,77 (4,59; 76,72)	0,31 (0,06; 1,59)
PsARC	200 mg	12	1,91 (1,51; 2,42)	3,12 (1,48; 6,56)	0,61 (0,28; 1,34)
	200 mg	24	2,37 (1,83; 3,05)	2,64 (1,93; 3,60)	0,90 (0,60; 1,34)
	400 mg	12	1,72 (1,35; 2,20)	3,12 (1,48; 6,56)	0,55 (0,25; 1,21)
	400 mg	24	2,33 (1,80; 3,01)	2,64 (1,93; 3,60)	0,88 (0,59; 1,32)
	Łącznie	12	1,82 (1,45; 2,29)	3,12 (1,48; 6,56)	0,58 (0,27; 1,27)
	Łącznie	24	2,35 (1,83; 3,01)	2,64 (1,93; 3,60)	0,89 (0,60; 1,33)
PASI50	200 mg	12	2,58 (1,77; 3,75)	5,00 (2,77; 9,03)	0,52 (0,26; 1,04)
	200 mg	24	2,67 (1,86; 3,83)	6,50 (3,34; 12,64)	0,41 (0,19; 0,88)
	400 mg	12	2,36 (1,60; 3,49)	5,00 (2,77; 9,03)	0,47 (0,23; 0,96)
	400 mg	24	2,59 (1,80; 3,74)	6,50 (3,34; 12,64)	0,4 (0,19; 0,85)
	Łącznie	12	2,48 (1,72; 3,57)	5,00 (2,77; 9,03)	0,5 (0,25; 0,99)
	Łącznie	24	2,63 (1,85; 3,74)	6,50 (3,34; 12,64)	0,4 (0,19; 0,86)
PASI75	200 mg	12	3,34 (1,89; 5,91)	11,33 (3,65; 35,17)	0,29 (0,08; 1,05)

Punkt końcowy	Dawka CZP	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego RR (95%CI)		Porównanie pośrednie CZP vs ADA RR (95% CI)
			CZP vs PLC	ADA vs PLC	
	200 mg	24	4,12 (2,43; 6,97)	41,00 (5,80; 289,75)	0,10 (0,01; 0,76)
	400 mg	12	3,39 (1,91; 6,04)	11,33 (3,65; 35,17)	0,3 (0,08; 1,07)
	400 mg	24	4,00 (2,35; 6,82)	41,00 (5,80; 289,75)	0,1 (0,01; 0,74)
	Łącznie	12	3,37 (1,94; 5,83)	11,33 (3,65; 35,17)	0,3 (0,08; 1,05)
	Łącznie	24	4,06 (2,43; 6,80)	41,00 (5,80; 289,75)	0,1 (0,01; 0,75)
PASI90	200 mg	12	4,78 (1,70; 13,41)	43,00 (2,66; 696,04)	0,11 (0,01; 2,16)
	200 mg	24	8,03 (3,33; 19,33)	59,00 (3,68; 946,75)	0,14 (0,01; 2,50)
	400 mg	12	4,24 (1,47; 12,23)	43,00 (2,66; 696,04)	0,10 (0,01; 1,94)
	400 mg	24	6,11 (2,48; 15,07)	59,00 (3,68; 946,75)	0,10 (0,01; 1,92)
	Łącznie	12	4,53 (1,67; 12,34)	43,00 (2,66; 696,04)	0,11 (0,01; 2,03)
	Łącznie	24	7,15 (3,00; 17,06)	59,00 (3,68; 946,75)	0,12 (0,01; 2,22)

Wykazano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść CZP w dawkach 200 mg, 400 mg oraz w obu dawkach łącznie w porównaniu z ADA w odniesieniu do odsetka pacjentów, którzy osiągnęli ACR50 po 12 tygodniach. Po 24 tygodniach natomiast nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między interwencjami.

W odniesieniu do odsetka pacjentów, którzy osiągnęli PASI50 wykazano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść CZP w dawce 200 mg w porównaniu z ADA po 24 tygodniach, CZP w dawce 400 mg w porównaniu z ADA po 12 i 24 tygodniach, a także dla obu dawek łącznie po 12 i 24 tygodniach. Nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy między CZP w dawce 200 mg a ADA po 12 tygodniach.

Wykazano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść CZP w dawkach 200 mg, 400 mg oraz w obu dawkach łącznie w porównaniu z ADA w odniesieniu do odsetka pacjentów, którzy osiągnęli PASI75 po 24 tygodniach. Po 12 tygodniach natomiast nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między interwencjami.

W odniesieniu do pozostałych punktów końcowych (ACR20, ACR70, PsARC, PASI90) nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności dla porównania CZP vs ADA – punkty końcowe ciągłe [wg tab. 92 AKL wnioskodawcy]

Punkt końcowy	Dawka CZP	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego MD (95%CI)		Porównanie pośrednie CZP vs ADA MD (95% CI)
			CZP vs PLC	ADA vs PLC	
HAQ-DI	200 mg	12	-0,29 (-0,40; -0,18)	-0,27 (-0,36; -0,18)	-0,02 (-0,16; 0,12)
	200 mg	24	-0,35 (-0,48; -0,22)	-0,30 (-0,40; -0,20)	-0,05 (-0,21; 0,11)
	400 mg	12	-0,23 (-0,33; -0,13)	-0,27 (-0,36; -0,18)	0,04 (-0,09; 0,17)
	400 mg	24	-0,26 (-0,38; -0,14)	-0,30 (-0,40; -0,20)	0,04 (-0,12; 0,20)
	Łącznie	12	-0,26 (-0,36; -0,16)	-0,27 (-0,36; -0,18)	0,01 (-0,12; 0,14)
	Łącznie	24	-0,31 (-0,43; -0,19)	-0,30 (-0,40; -0,20)	-0,01 (-0,17; 0,15)
Ocena bólu przez pacjenta	200 mg	12	-17,00 (-22,95; -11,05)	-20,95 (-29,61; -12,29)	3,95 (-6,56; 14,46)
	200 mg	24	-17,40 (-23,44; -11,36)	-24,60 (-30,45; -18,75)	7,20 (-1,21; 15,61)
	400 mg	12	-12,60 (-17,90; -7,30)	-20,95 (-29,61; -12,29)	8,35 (-1,80; 18,50)
	400 mg	24	-17,20 (-22,85; -11,55)	-24,60 (-30,45; -18,75)	7,40 (-0,73; 15,53)
	Łącznie	12	-14,82 (-19,73; -9,92)	-20,95 (-29,61; -12,29)	6,13 (-3,82; 16,08)
	Łącznie	24	-17,30 (-22,31; -12,29)	-24,60 (-30,45; -18,75)	7,30 (-0,40; 15,00)
Ocena aktywności choroby przez pacjenta	200 mg	24	-21,20 (-27,42; -14,98)	-21,70 (-27,73; -15,67)	0,50 (-8,16; 9,16)
	400 mg	24	-19,80 (-25,67; -13,93)	-21,70 (-27,73; -15,67)	1,90 (-6,52; 10,32)
	Łącznie	24	-20,51 (-25,76; -15,25)	-21,70 (-27,73; -15,67)	1,19 (-6,81; 9,19)

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do HAQ-DI, oceny bólu przez pacjenta oraz oceny aktywności choroby przez pacjenta.

CZP vs ETA

Skuteczność CZP w porównaniu z placebo w leczeniu ŁZS oceniano w jednym randomizowanym badaniu klinicznym – RAPID-PsA, natomiast skuteczność ETA w porównaniu z PLC oceniano w dwóch RCT – Mease 2000 i Mease 2004.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności dla porównania CZP vs ETA – punkty końcowe dychotomiczne [wg tab. 93, 94, 95, 96, 97, 98 AKL wnioskodawcy]

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

Wykazano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść CZP w dawkach 200 mg, 400 mg oraz w obu dawkach łącznie w porównaniu z ETA w odniesieniu do odsetka pacjentów, którzy osiągnęli ACR20 i ACR50 po 12 tygodniach. Po 24 tygodniach natomiast nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między interwencjami w tych punktach końcowych.

W odniesieniu do pozostałych punktów końcowych (ACR70, PsARC, PASI50, PASI75) nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności CZP vs ETA – punkty końcowe ciągle [wg tab. 99 AKL wnioskodawcy]

Punkt końcowy	Dawka CZP	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego MD (95%CI)		Porównanie pośrednie CZP vs ETA MD (95% CI)
			CZP vs PLC	ETA vs PLC	
HAQ-DI	200 mg	12	-0,29 (-0,40; -0,18)	-0,52 (-0,86; -0,18)	0,23 (-0,13; 0,59)
	200 mg	24	-0,35 (-0,48; -0,22)	-0,53 (-0,82; -0,24)	0,18 (-0,14; 0,50)
	400 mg	12	-0,23 (-0,33; -0,13)	-0,52 (-0,86; -0,18)	0,29 (-0,06; 0,64)
	400 mg	24	-0,26 (-0,38; -0,14)	-0,53 (-0,82; -0,24)	0,27 (-0,04; 0,58)
	Łącznie	12	-0,26 (-0,36; -0,16)	-0,52 (-0,86; -0,18)	0,26 (-0,09; 0,61)
	Łącznie	24	-0,31 (-0,43; -0,19)	-0,53 (-0,82; -0,24)	0,22 (-0,09; 0,53)

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do HAQ-DI.

CZP vs INF

Skuteczność CZP w porównaniu z placebo w leczeniu ŁZS oceniano w jednym randomizowanym badaniu klinicznym – RAPID-PsA, natomiast skuteczność INF w porównaniu z PLC oceniano w dwóch RCT – IMPACT i IMPACT 2.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności dla porównania CZP vs INF – punkty końcowe dychotomiczne [wg tab. 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106 AKL wnioskodawcy]

Punkt końcowy	Dawka CZP	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego RR (95%CI)		Porównanie pośrednie CZP vs INF RR (95% CI)
			CZP vs PLC	INF vs PLC	
ACR20	200 mg	12–16	2,39 (1,72; 3,32)	5,71 (3,53; 9,25)	0,42 (0,23; 0,75)
	200 mg	24	2,71 (1,95; 3,76)	3,38 (2,08; 5,48)	0,80 (0,45; 1,44)
	400 mg	12–16	2,14 (1,52; 3,00)	5,71 (3,53; 9,25)	0,37 (0,21; 0,68)
	400 mg	24	2,39 (1,71; 3,35)	3,38 (2,08; 5,48)	0,71 (0,39; 1,28)
	Łącznie	12–16	2,26 (1,65; 3,11)	5,71 (3,53; 9,25)	0,40 (0,22; 0,70)
	Łącznie	24	2,55 (1,86; 3,51)	3,38 (2,08; 5,48)	0,75 (0,42; 1,35)
ACR50	200 mg	12–16	3,29 (1,94; 5,56)	14,73 (5,11; 42,43)	0,22 (0,07; 0,73)
	200 mg	24	3,54 (2,18; 5,73)	10,25 (3,81; 27,55)	0,35 (0,11; 1,04)
	400 mg	12–16	2,96 (1,73; 5,05)	14,73 (5,11; 42,43)	0,20 (0,06; 0,66)
	400 mg	24	3,20 (1,96; 5,23)	10,25 (3,81; 27,55)	0,31 (0,1; 0,94)
	Łącznie	12–16	3,12 (1,88; 5,17)	14,73 (5,11; 42,43)	0,21 (0,07; 0,68)
	Łącznie	24	3,37 (2,11; 5,37)	10,25 (3,81; 27,55)	0,33 (0,11; 0,98)
ACR70	200 mg	12–16	8,38 (3,06; 22,97)	19,21 (3,77; 97,87)	0,44 (0,06; 2,96)
	200 mg	24	6,41 (2,80; 14,64)	13,50 (3,30; 55,26)	0,47 (0,09; 2,43)
	400 mg	12–16	4,28 (1,48; 12,39)	19,21 (3,77; 97,87)	0,22 (0,03; 1,56)
	400 mg	24	5,37 (2,32; 12,43)	13,50 (3,30; 55,26)	0,40 (0,08; 2,05)
	Łącznie	12–16	6,35 (2,34; 17,21)	19,21 (3,77; 97,87)	0,33 (0,05; 2,23)
	Łącznie	24	5,89 (2,63; 13,22)	13,50 (3,30; 55,26)	0,44 (0,09; 2,21)
PsARC	200 mg	12–16	1,91 (1,51; 2,42)	3,03 (2,27; 4,04)	0,63 (0,43; 0,91)
	200 mg	24	2,37 (1,83; 3,05)	2,85 (2,03; 4,01)	0,83 (0,54; 1,27)
	400 mg	12–16	1,72 (1,35; 2,20)	3,03 (2,27; 4,04)	0,57 (0,39; 0,83)
	400 mg	24	2,33 (1,80; 3,01)	2,85 (2,03; 4,01)	0,82 (0,53; 1,25)
	Łącznie	12–16	1,82 (1,45; 2,29)	3,03 (2,27; 4,04)	0,60 (0,42; 0,87)
	Łącznie	24	2,35 (1,83; 3,01)	2,85 (2,03; 4,01)	0,82 (0,54; 1,26)
PASI50	200 mg	12–16	2,58 (1,77; 3,75)	9,70 (4,90; 19,23)	0,27 (0,12; 0,58)
	200 mg	24	2,67 (1,86; 3,83)	9,28 (4,51; 19,10)	0,29 (0,13; 0,64)
	400 mg	12–16	2,36 (1,60; 3,49)	9,70 (4,90; 19,23)	0,24 (0,11; 0,53)
	400 mg	24	2,59 (1,80; 3,74)	9,28 (4,51; 19,10)	0,28 (0,12; 0,63)
	Łącznie	12–16	2,48 (1,72; 3,57)	9,70 (4,90; 19,23)	0,26 (0,12; 0,55)
	Łącznie	24	2,63 (1,85; 3,74)	9,28 (4,51; 19,10)	0,28 (0,13; 0,63)

Punkt końcowy	Dawka CZP	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego RR (95%CI)		Porównanie pośrednie CZP vs INF RR (95% CI)
			CZP vs PLC	INF vs PLC	
PASI75	200 mg	12–16	3,34 (1,89; 5,91)	27,03 (7,88; 92,74)	0,12 (0,03; 0,48)
	200 mg	24	4,12 (2,43; 6,97)	52,41 (7,41; 370,78)	0,08 (0,01; 0,60)
	400 mg	12–16	3,39 (1,91; 6,04)	27,03 (7,88; 92,74)	0,13 (0,03; 0,49)
	400 mg	24	4,00 (2,35; 6,82)	52,41 (7,41; 370,78)	0,08 (0,01; 0,58)
	Łącznie	12–16	3,37 (1,94; 5,83)	27,03 (7,88; 92,74)	0,12 (0,03; 0,48)
	Łącznie	24	4,06 (2,43; 6,80)	52,41 (7,41; 370,78)	0,08 (0,01; 0,59)
PASI90	200 mg	12–16	4,78 (1,70; 13,41)	40,75 (5,98; 277,78)*	0,12 (0,01; 1,04)*
	200 mg	24	8,03 (3,33; 19,33)	68,10 (4,24; 1094,40)	0,12 (0,01; 2,17)
	400 mg	12–16	4,24 (1,47; 12,23)	40,75 (5,98; 277,78)*	0,10 (0,01; 0,93)*
	400 mg	24	6,11 (2,48; 15,07)	68,10 (4,24; 1094,40)	0,09 (0,00; 1,66)
	Łącznie	12–16	4,53 (1,67; 12,34)	40,75 (5,98; 277,78)*	0,11 (0,01; 0,97)*
	Łącznie	24	7,15 (3,00; 17,06)	68,10 (4,24; 1094,40)	0,1 (0,01; 1,93)

* W tab. 16 AKL wnioskodawcy zawarto błędną wartość RR dla porównania INF vs PLC (RR=31,10 (4,35; 222,07)). Po podstawieniu prawidłowego RR, wynik porównania pośredniego uległ zmianie, a zmiana miała wpływ na wnioskowanie.

Wykazano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść CZP w dawkach 200 mg, 400 mg oraz w obu dawkach łącznie w porównaniu z INF w odniesieniu do odsetka pacjentów, którzy osiągnęli ACR20 i PsARC po 12–16 tygodniach. Po 24 tygodniach natomiast nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między interwencjami w tych punktach końcowych.

W odniesieniu do odsetka pacjentów, którzy osiągnęli ACR50 wykazano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść CZP w dawce 200 mg w porównaniu z INF po 12–16 tygodniach i CZP w dawce 400 mg oraz w obu dawkach łącznie w porównaniu z INF po 12–16 i 24 tygodniach. Nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy między CZP w dawce 200 mg a INF po 24 tygodniach.

Wykazano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść CZP w dawkach 200 mg, 400 mg i w obu dawkach łącznie w porównaniu z INF w odniesieniu do odsetka pacjentów, którzy osiągnęli PASI50 i PASI75 po 12–16 i 24 tygodniach.

Wykazano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść CZP w dawce 400 mg i w obu dawkach łącznie w porównaniu z INF w odniesieniu do odsetka pacjentów, którzy osiągnęli PASI90 po 12–16 tygodniach. W przypadku pozostałych dawek CZP i okresów obserwacji obserwowano istotnych statystycznie różnic między interwencjami.

W odniesieniu do ACR70 nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności CZP vs INF – punkty końcowe ciągłe [wg tab. 107 AKL wnioskodawcy]

Punkt końcowy	Dawka CZP	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego MD (95%CI)		Porównanie pośrednie CZP vs INF MD (95% CI)
			CZP vs PLC	INF vs PLC	
HAQ-DI	200 mg	12–16	-0,29 (-0,40; -0,18)	-0,62 (-0,65; -0,59)	0,33 (0,22; 0,44)
	200 mg	24	-0,35 (-0,48; -0,22)	-0,72 (-0,95; -0,49)	0,37 (0,11; 0,63)
	400 mg	12–16	-0,23 (-0,33; -0,13)	-0,62 (-0,65; -0,59)	0,39 (0,29; 0,49)
	400 mg	24	-0,26 (-0,38; -0,14)	-0,72 (-0,95; -0,49)	0,46 (0,20; 0,72)
	Łącznie	12–16	-0,26 (-0,36; -0,16)	-0,62 (-0,65; -0,59)	0,36 (0,26; 0,46)
	Łącznie	24	-0,31 (-0,43; -0,19)	-0,72 (-0,95; -0,49)	0,41 (0,15; 0,67)
Liczba obrzękniętych stawów	200 mg	24	-7,40 (-9,52; -5,28)	-4,68 (-6,35; -3,01)	-2,72 (-5,42; -0,02)
	400 mg	24	-6,90 (-8,80; -5,00)	-4,68 (-6,35; -3,01)	-2,22 (-4,75; 0,31)
	Łącznie	24	-7,15 (-9,01; -5,29)	-4,68 (-6,35; -3,01)	-2,47 (-4,97; 0,03)
Liczba tkliwych stawów	200 mg	24	-10,10 (-13,21; -6,99)	-9,57 (-12,39; -6,74)	-0,53 (-4,73; 3,67)
	400 mg	24	-7,30 (-10,17; -4,43)	-9,57 (-12,39; -6,74)	2,27 (-1,76; 6,30)
	Łącznie	24	-8,72 (-11,31; -6,12)	-9,57 (-12,39; -6,74)	0,85 (-2,99; 4,69)

Wykazano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść CZP w dawkach 200 mg, 400 mg i w obu dawkach łącznie w porównaniu z INF w odniesieniu do HAQ-DI po 12 i 24 tygodniach.

W odniesieniu do liczby obrzękniętych stawów wykazano istotną statystycznie przewagę CZP w dawce 200 mg nad INF po 24 tygodniach. Dla dawki CZP 400 mg i obu dawek łącznie w porównaniu z INF nie obserwowano istotnych statystycznie różnic.

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do liczby tkliwych stawów.

CZP vs GOL

Skuteczność CZP w porównaniu z placebo w leczeniu ŁZS oceniano w jednym randomizowanym badaniu klinicznym – RAPID-PsA. Skuteczność GOL w porównaniu z PLC oceniano również w jednym RCT – GO-REVEAL.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności dla porównania CZP vs GOL – punkty końcowe dychotomiczne [wg tab. 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114 AKL wnioskodawcy]

Punkt końcowy	Dawka CZP	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego RR (95%CI)		Porównanie pośrednie CZP vs GOL RR (95% CI)
			CZP vs PLC	GOL vs PLC	
ACR20	200 mg	12–14	2,39 (1,72; 3,32)	5,73 (3,10; 10,57)	0,42 (0,21; 0,84)
	200 mg	24	2,71 (1,95; 3,76)	4,20 (2,51; 7,03)	0,65 (0,35; 1,19)
	400 mg	12–14	2,14 (1,52; 3,00)	5,73 (3,10; 10,57)	0,37 (0,19; 0,75)
	400 mg	24	2,39 (1,71; 3,35)	4,20 (2,51; 7,03)	0,57 (0,31; 1,05)
	Łącznie	12–14	2,26 (1,65; 3,11)	5,73 (3,10; 10,57)	0,39 (0,2; 0,79)
	Łącznie	24	2,55 (1,86; 3,51)	4,20 (2,51; 7,03)	0,61 (0,33; 1,11)
ACR50	200 mg	12–14	3,29 (1,94; 5,56)	18,96 (4,71; 76,31)	0,17 (0,04; 0,77)
	200 mg	24	3,54 (2,18; 5,73)	6,97 (2,86; 16,97)	0,51 (0,18; 1,40)
	400 mg	12–14	2,96 (1,73; 5,05)	18,96 (4,71; 76,31)	0,16 (0,04; 0,69)
	400 mg	24	3,20 (1,96; 5,23)	6,97 (2,86; 16,97)	0,46 (0,17; 1,27)
	Łącznie	12–14	3,12 (1,88; 5,17)	18,96 (4,71; 76,31)	0,16 (0,04; 0,72)
	Łącznie	24	3,37 (2,11; 5,37)	6,97 (2,86; 16,97)	0,48 (0,18; 1,32)
ACR70	200 mg	12–14	8,38 (3,06; 22,97)	6,19 (1,45; 26,38)	1,35 (0,23; 7,92)
	200 mg	24	6,41 (2,80; 14,64)	9,67 (2,34; 39,99)	0,66 (0,13; 3,43)
	400 mg	12–14	4,28 (1,48; 12,39)	6,19 (1,45; 26,38)	0,69 (0,11; 4,17)
	400 mg	24	5,37 (2,32; 12,43)	9,67 (2,34; 39,99)	0,56 (0,11; 2,89)
	Łącznie	12–14	6,35 (2,34; 17,21)	6,19 (1,45; 26,38)	1,03 (0,18; 5,97)
	Łącznie	24	5,89 (2,63; 13,22)	9,67 (2,34; 39,99)	0,61 (0,12; 3,12)
PsARC	200 mg	12–14	1,91 (1,51; 2,42)	3,45 (2,39; 4,99)	0,55 (0,36; 0,86)
	200 mg	24	2,37 (1,83; 3,05)	2,39 (1,76; 3,25)	0,99 (0,67; 1,48)
	400 mg	12–14	1,72 (1,35; 2,20)	3,45 (2,39; 4,99)	0,50 (0,32; 0,78)
	400 mg	24	2,33 (1,80; 3,01)	2,39 (1,76; 3,25)	0,97 (0,65; 1,45)
	Łącznie	12–14	1,82 (1,45; 2,29)	3,45 (2,39; 4,99)	0,53 (0,34; 0,81)
	Łącznie	24	2,35 (1,83; 3,01)	2,39 (1,76; 3,25)	0,98 (0,66; 1,46)
PASI50	200 mg	12–14	2,58 (1,77; 3,75)	6,20 (3,01; 12,76)	0,42 (0,18; 0,94)
	200 mg	24	2,67 (1,86; 3,83)	9,18 (4,23; 19,93)	0,29 (0,12; 0,68)
	400 mg	12–14	2,36 (1,60; 3,49)	6,20 (3,01; 12,76)	0,38 (0,17; 0,86)
	400 mg	24	2,59 (1,80; 3,74)	9,18 (4,23; 19,93)	0,28 (0,12; 0,66)
	Łącznie	12–14	2,48 (1,72; 3,57)	6,20 (3,01; 12,76)	0,40 (0,18; 0,90)
	Łącznie	24	2,63 (1,85; 3,74)	9,18 (4,23; 19,93)	0,29 (0,12; 0,67)
PASI75	200 mg	12–14	3,34 (1,89; 5,91)	15,94 (3,98; 63,83)	0,21 (0,05; 0,94)
	200 mg	24	4,12 (2,43; 6,97)	40,79 (5,78; 287,91)	0,10 (0,01; 0,76)
	400 mg	12–14	3,39 (1,91; 6,04)	15,94 (3,98; 63,83)	0,21 (0,05; 0,96)
	400 mg	24	4,00 (2,35; 6,82)	40,79 (5,78; 287,91)	0,10 (0,01; 0,74)
	Łącznie	12–14	3,37 (1,94; 5,83)	15,94 (3,98; 63,83)	0,21 (0,05; 0,94)
	Łącznie	24	4,06 (2,43; 6,80)	40,79 (5,78; 287,91)	0,10 (0,01; 0,75)

Punkt końcowy	Dawka CZP	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego RR (95%CI)		Porównanie pośrednie CZP vs GOL RR (95% CI)
			CZP vs PLC	GOL vs PLC	
PASI90	200 mg	12–14	4,78 (1,70; 13,41)	31,12 (1,92; 505,03)	0,15 (0,01; 3,00)
	200 mg	24	8,03 (3,33; 19,33)	48,14 (3,00; 773,11)	0,17 (0,01; 3,07)
	400 mg	12–14	4,24 (1,47; 12,23)	31,12 (1,92; 505,03)	0,14 (0,01; 2,68)
	400 mg	24	6,11 (2,48; 15,07)	48,14 (3,00; 773,11)	0,13 (0,01; 2,35)
	Łącznie	12–14	4,53 (1,67; 12,34)	31,12 (1,92; 505,03)	0,15 (0,01; 2,81)
	Łącznie	24	7,15 (3,00; 17,06)	48,14 (3,00; 773,11)	0,15 (0,01; 2,72)

Wykazano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść CZP w dawkach 200 mg, 400 mg oraz w obu dawkach łącznie w porównaniu z GOL w odniesieniu do odsetka pacjentów, którzy osiągnęli ACR20, ACR50 i PsARC po 12 tygodniach. Po 24 tygodniach natomiast nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między interwencjami w tych punktach końcowych.

Wykazano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść CZP w dawkach 200 mg, 400 mg i w obu dawkach łącznie w porównaniu z GOL w odniesieniu do PASI50 i PASI75 po 12 i 24 tygodniach.

W odniesieniu do pozostałych punktów końcowych (ACR70 i PASI90) nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności CZP vs GOL – punkty końcowe ciągle [wg tab. 115 AKL wnioskodawcy]

Punkt końcowy	Dawka CZP	Okres obserwacji [tyg.]	Wynik porównania bezpośredniego MD (95%CI)		Porównanie pośrednie CZP vs GOL MD (95% CI)
			CZP vs PLC	GOL vs PLC	
HAQ-DI	200 mg	12–14	-0,29 (-0,40; -0,18)	-0,27 (-0,39; -0,15)	-0,02 (-0,18; 0,14)
	200 mg	24	-0,35 (-0,48; -0,22)	-0,34 (-0,47; -0,21)	-0,01 (-0,19; 0,17)
	400 mg	12–14	-0,23 (-0,33; -0,13)	-0,27 (-0,39; -0,15)	0,04 (-0,12; 0,2)
	400 mg	24	-0,26 (-0,38; -0,14)	-0,34 (-0,47; -0,21)	0,08 (-0,10; 0,26)
	Łącznie	12–14	-0,26 (-0,36; -0,16)	-0,27 (-0,39; -0,15)	0,01 (-0,15; 0,17)
	Łącznie	24	-0,31 (-0,43; -0,19)	-0,34 (-0,47; -0,21)	0,03 (-0,15; 0,21)
SF-36 PCS	200 mg	12–14	5,70 (3,87; 7,53)	5,90 (3,88; 7,92)	-0,20 (-2,93; 2,53)
	200 mg	24	6,30 (4,23; 8,37)	6,75 (4,56; 8,94)	-0,45 (-3,46; 2,56)
	400 mg	12–14	4,90 (3,25; 6,55)	5,90 (3,88; 7,92)	-1,00 (-3,61; 1,61)
	400 mg	24	5,50 (3,67; 7,33)	6,75 (4,56; 8,94)	-1,25 (-4,10; 1,60)
	Łącznie	12–14	5,30 (3,82; 6,79)	5,90 (3,88; 7,92)	-0,60 (-3,11; 1,91)
	Łącznie	24	5,90 (4,20; 7,61)	6,75 (4,56; 8,94)	-0,85 (-3,63; 1,93)
SF-36 MCS	200 mg	12–14	3,50 (1,29; 5,71)	2,39 (-0,29; 5,07)	1,11 (-2,36; 4,58)
	200 mg	24	4,80 (2,42; 7,18)	3,97 (1,15; 6,79)	0,83 (-2,86; 4,52)
	400 mg	12–14	1,00 (-1,06; 3,06)	2,39 (-0,29; 5,07)	-1,39 (-4,77; 1,99)
	400 mg	24	2,80 (0,48; 5,12)	3,97 (1,15; 6,79)	-1,17 (-4,82; 2,48)
	Łącznie	12–14	2,26 (0,39; 4,13)	2,39 (-0,29; 5,07)	-0,13 (-3,40; 3,14)
	Łącznie	24	3,81 (1,75; 5,87)	3,97 (1,15; 6,79)	-0,16 (-3,65; 3,33)

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do HAQ-DI, SF-36 PCS oraz SF-36 MCS.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W odpowiedzi na uzupełnienia ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca poinformował o odstąpieniu od przeprowadzania porównania pośredniego w zakresie parametrów bezpieczeństwa. W AKL wnioskodawcy takie postępowanie argumentowano znaczną heterogenicznością zarówno metodyczną, jak i w zakresie populacji badanej porównywanych badań. W związku z czym w niniejszej analizie przedstawiono wyniki porównań bezpośrednich ocenianej interwencji z placebo lub jej komparatorów z placebo.

W wyniku odnalezionych błędów ekstrakcji danych z badań (informacje podano pod tabelami), poniżej przedstawiono poprawione wyniki z AKL wnioskodawcy.

Warto zwrócić uwagę na ograniczenia wynikające z kumulacji wyników z różnych okresów obserwacji, z powodu możliwego niedoszacowania efektu w krótszym okresie obserwacji (adalimumab, etanercept, infliksymab), co może wpływać na ostatecznie otrzymane wyniki metaanaliz.

Tabela 22. Wyniki analizy bezpieczeństwa certolizumabu z placebo (badanie RAPID-PsA z 24 tyg. obserwacji) [wg tab. 137-144 AKL wnioskodawcy]

Punkt końcowy	Dawka [mg]	Okres obserwacji	Certolizumab		Placebo		RR (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N	
Zdarzenie niepożądane ogółem	200	24 tyg.	94 (68,1)	138	92 (67,6)	136	1,01 (0,86; 1,19)
	400		96 (71,1)	135			1,05 (0,90; 1,23)
	łącznie		190 (69,6)	273			1,03 (0,89; 1,18)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	200		8 (5,8)	138	6 (4,4)	136	1,31 (0,47; 3,69)
	400		13 (9,6)	135			2,18 (0,85; 5,57)
	łącznie		21 (7,6)	273			1,74 (0,72; 4,22)
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	200		4 (2,9)	138	2 (1,5)	136	1,97 (0,37; 10,58)
	400		6 (4,4)	135			3,02 (0,62; 14,71)
	łącznie		10 (3,7)	273			2,49 (0,55; 11,21)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	200		39 (28,3)	138	37 (27,2)	136	1,04 (0,71; 1,52)
	400		41 (30,4)	136			1,12 (0,77; 1,62)
	łącznie		80 (29,3)	273			1,08 (0,77; 1,50)
Infekcje	200	60 (43,5)	138	52 (38,2)	136	1,14 (0,85; 1,51)	
	400	54 (40,0)	135			1,05 (0,78; 1,41)	
	łącznie	114 (41,8)	273			1,09 (0,85; 1,41)	
Ciężkie infekcje	200	2 (1,4)	138	1 (0,7)	136	1,97 (0,18; 21,48)	
	400	2 (1,5)	135			2,01 (0,18; 21,96)	
	łącznie	4 (1,5)	273			1,99 (0,22; 17,66)	
Infekcje górnych dróg oddechowych	200	38 (27,5)	138	21 (15,4)	136	1,78 (1,11; 2,87)	
	400	38 (28,1)	135			1,82 (1,13; 2,94)	
	łącznie	76 (27,8)	273			1,80 (1,16; 2,79)	
Reakcje w miejscu podania	200	6 (4,3)	138	3 (2,2)	136	1,97 (0,50; 7,72)	
	400	13 (9,6)	135			4,37 (1,27; 14,97)	
	łącznie	19 (7,0)	273			3,16 (0,95; 10,48)	

W badaniu RAPID-PsA w 24 tygodniowym okresie obserwacji wykazano istotny statystycznie wzrost ryzyka infekcji górnych dróg oddechowych w grupie certolizumabu (dla dawki 200 mg, 400 mg oraz łącznie) w porównaniu z grupą placebo oraz reakcji w miejscu podania w grupie certolizumabu (dla dawki 400 mg) w porównaniu z grupą placebo.

Dla pozostałych analizowanych punktów końcowych nie wykazano różnic znamiennej statystycznie między porównywanymi grupami. Mimo to w grupie certolizumabu (dawki łącznie) w porównaniu z placebo obserwowano nieznacznie większy odsetek pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi (7,6% vs 4,4%), przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych (3,7% vs 1,5%), z ciężkimi infekcjami (1,5% vs 0,7%) i reakcjami w miejscu podania (7% vs 2,2%).

Tabela 23. Wyniki analizy bezpieczeństwa adalimumabu z placebo (badanie Genovese 2007 w 12 tyg. obserwacji i ADEPT w 24 tyg. obserwacji) [wg tab. 145-152 AKL wnioskodawcy]

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Adalimumab		Placebo		RR (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N	
Zdarzenie niepożądane ogółem ^A	12 tydz.	27 (52,9)	51	39 (79,6)	49	0,67 (0,50; 0,89)
	24 tydz.*	122 (80,8)	151	130 (80,2)	162	1,01 (0,90; 1,12)

Ciężkie zdarzenia niepożądane	12 tydz.	1 (2,0)	51	2 (4,1)	49	0,48 (0,04; 5,13)
	24 tydz.	5 (3,3)	151	7 (4,3)	162	0,77 (0,25; 2,36)
	Wynik metaanalizy ($I^2=0\%$)					0,70 (0,25; 1,92)
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	12 tydz. ^B	1 (2,0)	51	2 (4,1)	51	0,48 (0,04; 5,13)
	24 tydz.*	6 (4,0)	151	5 (3,1)	162	1,29 (0,40; 4,13)
	Wynik metaanalizy ($I^2=0\%$)					1,05 (0,38; 2,95)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	12 tydz.	14 (27,5)	51	14 (28,6)	49	0,96 (0,51; 1,80)
	24 tydz.*	64 (42,4)	151	47 (29,0)	162	1,46 (1,08; 1,98)
	Wynik metaanalizy ($I^2=28\%$)					1,34 (1,02; 1,76)
Infekcje	12 tydz. ^C	9 (17,6)	51	16 (32,7)	49	0,54 (0,26; 1,11)
	24 tydz.*	68 (45,0)	151	64 (39,5)	162	1,14 (0,88; 1,48)
	Wynik metaanalizy ($I^2=73\%$)					0,85 (0,41; 1,74)
Ciężkie infekcje	12 tydz.	0 (0,0)	51	1 (2,0)	49	0,32 (0,01; 7,68)
	24 tydz.*	1 (0,7)	151	1 (0,6)	162	1,07 (0,07; 17,00)
	Wynik metaanalizy ($I^2=0\%$)					0,61 (0,08; 4,51)
Infekcje górnych dróg oddechowych	12 tydz.	7 (13,7)	51	4 (8,2)	49	1,68 (0,52; 5,39)
	24 tydz.	19 (12,6)	151	24 (14,8)	162	0,85 (0,49; 1,49)
	Wynik metaanalizy ($I^2=7\%$)					0,97 (0,59; 1,61)
Reakcje w miejscu podania	24 tydz.	10 (6,6)	151	5 (3,1)	162	2,15 (0,75; 6,13)

*wyników nie zawarto w AKL wnioskodawcy, pochodzą one z publikacji Mease 2009.

^A odstąpiono od kumulacji wyników ze względu na znaczną heterogeniczność ($I^2=86\%$).

^B w AKL wnioskodawcy podano wyniki na odwrót: 2 (3,9%) dla adalimumabu i 1 (2,0%) dla placebo.

^C w AKL wnioskodawcy podano wyniki na odwrót: 16 (31,4%) dla adalimumabu i 9 (18,4%) dla placebo; odsetki pacjentów wyliczali autorzy AKL wnioskodawcy.

W badaniu Genovese 2007 w krótszym okresie obserwacji (12 tyg.) w grupie adalimumabu obserwowano istotnie statystycznie mniej zdarzeń niepożądanych ogółem niż w grupie placebo. W badaniu ADEPT w dłuższym okresie obserwacji (24 tyg.) wykazano znamienne statystyczny wzrost ryzyka zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Przeprowadzona metaanaliza dwóch ww. badań również wykazała istotny statystycznie wzrost ryzyka tych zdarzeń.

Dla pozostałych analizowanych punktów końcowych w metaanalizie czy poszczególnych badaniach nie wykazano różnic istotnych statystycznie między porównywanymi grupami. Mimo to w grupie adalimumabu w porównaniu z placebo obserwowano nieznacznie większy odsetek pacjentów z reakcjami w miejscu podania (6,6% vs 3,1%) w dłuższym okresie obserwacji (jedyne dostępne wyniki). Ponadto w grupie adalimumabu raportowano znacznie mniejszy odsetek pacjentów z infekcjami (17,6% vs 32,7%) w krótszym okresie obserwacji oraz zauważalnie większy odsetek chorych z tymi zdarzeniami niepożądanymi w dłuższym okresie obserwacji (45% vs 39,5%) niż w grupie placebo. Odwrotne wyniki obserwowano w grupie adalimumabu w porównaniu z placebo dla odsetków pacjentów z infekcjami górnych dróg oddechowych, których było zauważalnie więcej w krótszym okresie obserwacji (13,7% vs 8,2%), a nieznacznie mniej w dłuższym okresie obserwacji (12,6% vs 14,8%).

Tabela 24. Wyniki analizy bezpieczeństwa etanerceptu z placebo (badanie Mease 2000 w 12 tyg. obserwacji i Mease 2004 w 24 tyg. obserwacji) [wg tab. 153-156 AKL wnioskodawcy]

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Etanercept		Placebo		RR (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N	
Ciężkie zdarzenia niepożądane	12 tydz.	0 (0,0)	30	1 (3,3)	30	0,33 (0,01; 7,87)
	24 tydz.	4 (4,0)	101	4 (3,8) ^A	104	1,03 (0,26; 4,01)
	Wynik metaanalizy ($I^2=0\%$)					0,84 (0,25; 2,84)

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	24 tydz.	1 (1,0)	101	1 (1,0)	104	1,03 (0,07; 16,24)
Infekcje górnych dróg oddechowych	12 tydz.*	17 (57,0)	30	17 (57,0)	30	1,00 (0,64; 1,56)
	24 tydz.	21 (20,8)	101	24 (23,1)	104	0,90 (0,54; 1,51)
	Wynik metaanalizy ($I^2=0\%$)					0,94 (0,66; 1,34)
Reakcje w miejscu podania	12 tydz.	6 (20,0)	30	1 (3,3)	30	6,00 (0,77; 46,87)
	24 tydz.	36 (36,6)	101	9 (8,7)	104	4,12 (2,09; 8,11)
	Wynik metaanalizy ($I^2=0\%$)					4,31 (2,26; 8,20)

*wyników nie zawarto w AKL wnioskodawcy, pochodzą one z publikacji Mease 2000.

^A w AKL wnioskodawcy podano, że w grupie placebo nie raportowano tych zdarzeń.

W badaniu Mease 2004 z dłuższego okresu obserwacji w grupie etanerceptu w porównaniu z placebo wykazano istotny statystycznie wzrost ryzyka reakcji w miejscu podania. Metaanaliza dwóch badań również wykazała znamienne statystycznie wzrost ryzyka tych zdarzeń.

Dla pozostałych analizowanych punktów końcowych w metaanalizie czy poszczególnych badaniach nie wykazano różnic istotnych statystycznie między porównywanymi grupami. Mimo to w grupie etanerceptu w porównaniu z placebo obserwowano znacznie większy odsetek pacjentów z reakcjami w miejscu podania w krótszym okresie obserwacji (20% vs 3,3%).

Tabela 25. Wyniki analizy bezpieczeństwa infliksymabu z placebo (badanie IMPACT w 16 tyg. obserwacji i IMPACT2 w 24 tyg. obserwacji) [wg tab. 157-161 AKL wnioskodawcy]

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Infliksymab		Placebo		RR (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N	
Zdarzenia niepożądane ogółem	16 tydz.	38 (73,1)	52	33 (64,7)	51	1,13 (0,87; 1,47)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	16 tydz.	1 (1,9)	52	1 (2,0)	51	0,98 (0,06; 15,26)
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	16 tydz.	2 (3,8)	52	1 (1,9)	51	1,96 (0,18; 20,97)
	24 tydz.	5 (5,0)	100	2 (2,0)	100	2,50 (0,50; 12,59)
	Wynik metaanalizy ($I^2=0\%$)					2,32 (0,61; 8,80)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	16 tydz.	29 (55,8)	52	24 (47,1)	51	1,19 (0,81; 1,73)
Infekcje górnych dróg oddechowych	16 tydz.	1 (1,9)	52	5 (9,8)	51	0,20 (0,02; 1,65)
Reakcje w miejscu podania*	16 tydz.	4 (8,0)	52	5 (10)	51	0,78 (0,22; 2,76)

*wyników nie zawarto w AKL wnioskodawcy, pochodzą one z publikacji Antoni 2005.

W badaniu IMPACT ani w badaniu IMPACT2 nie wykazano różnic istotnych statystycznie między infliksymabem a placebo. Mimo to w grupie infliksymabu w porównaniu z placebo obserwowano zauważalnie większy odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych (3,8-5% vs 1,9-2%) w obu okresach obserwacji oraz mniejszy odsetek chorych z infekcjami górnych dróg oddechowych (1,9% vs 9,8%) w krótszym okresie obserwacji.

Tabela 26. Wyniki analizy bezpieczeństwa golimumabu z placebo (badanie GO-REVEAL w 24 tyg. obserwacji) [wg tab. 162-168 AKL wnioskodawcy]

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Golimumab		Placebo		RR (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N	
Zdarzenia niepożądane ogółem	24 tydz.	99 (67,8)	146	67 (59,3)	113	1,14 (0,95; 1,38)
Ciężkie zdarzenia niepożądane		3 (2,1)	146	7 (6,2)	113	0,33 (0,09; 1,25)
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych*		2 (1,4)	146	4 (3,5)	113	0,39 (0,07; 2,08)
Infekcje		48 (32,9)	146	27 (23,9)	113	1,38 (0,92; 2,06)
Ciężkie infekcje		1 (0,7)	146	4 (3,5)	113	0,19 (0,02; 1,71)
Infekcje górnych dróg oddechowych		17 (11,6)	146	7 (6,2)	113	1,88 (0,81; 4,38)

Reakcje w miejscu podania		4 (2,7)	146	3 (2,7)	113	1,03 (0,24; 4,52)
---------------------------	--	---------	-----	---------	-----	-------------------

*w AKL wnioskodawcy podano, że nie raportowano tego zdarzenia niepożądanego.

W badaniu GO-REVEAL w 24 tygodniowym okresie obserwacji nie wykazano różnic istotnych statystycznie między golimumabem a placebo. Mimo to w grupie golimumabu w porównaniu z placebo obserwowano zauważalnie większy odsetek pacjentów z infekcjami (32,9 vs 23,9%), z infekcjami górnych dróg oddechowych (11,6% vs 6,2%) czy zdarzeniami niepożądanymi ogółem (67,8% vs 59,3%) oraz mniejszy odsetek chorych z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi (2,1% vs 6,2%), przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych (1,4% vs 3,5%) i z ciężkimi infekcjami (0,7% vs 3,5%).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Skuteczność kliniczna

Długoterminową skuteczność CZP oceniano w ramach przedłużonej fazy badania RAPID-PsA (publikacja Mease 2015). Do badania zakwalifikowano 409 pacjentów, z czego 273 pacjentów otrzymywało CZP od tygodnia 0. Spośród pacjentów przyjmujących CZP, 248 (90,8%) ukończyło 24. tydzień, 237 (86,8%) ukończyło 48. tydzień, a 218 (79,9%) ukończyło 96. tydzień.

Spośród 136 pacjentów pierwotnie przypisanych do ramienia PLC, 59 zostało zrandomizowanych do jednej z dawek CZP po 16 tygodniach, a 61 po 24 tygodniach. Poniżej przedstawiono wyniki wyłącznie dla pacjentów, którzy przyjmowali CZP od początku badania RAPID-PsA.

Tabela 27. Wyniki długoterminowej analizy skuteczności dla CZP [wg tab. 174 AKL wnioskodawcy]

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	CZP 200 mg	CZP 400 mg	CZP – obie dawki
ACR20	48	92/138 (66,7)	89/135 (65,9)	181/273 (66,3)
ACR50		68/138 (49,3)	62/135 (45,9)	130/273 (47,6)
ACR70		48/138 (34,8)	41/135 (30,4)	89/273 (32,6)
PASI75*		60/90 (66,7)	47/76 (61,8)	107/166 (64,5)
PASI90*		44/90 (48,9)	32/76 (42,1)	76/166 (45,8)
PASI100*		36/90 (40,0)	21/76 (27,6)	57/166 (34,3)
ACR20	96	95/138 (68,8)	80/135 (59,3)	175/273 (64,1)
ACR50		70/138 (50,7)	66/135 (48,9)	136/273 (49,8)
ACR70		47/138 (34,1)	48/135 (35,6)	95/273 (34,8)
PASI75*		53/90 (58,9)	35/76 (46,1)	88/166 (53,0)
PASI90*		44/90 (48,9)	29/76 (38,2)	73/166 (44,0)
PASI100*		33/90 (36,7)	22/76 (28,9)	55/166 (33,1)

* dla pacjentów z wejściowym BSA $\geq 3\%$.

Spośród wszystkich pacjentów przyjmujących CZP odpowiedzi ACR20, ACR50 i ACR70 utrzymywały się odpowiednio u 66,3%, 47,6% i 32,6% pacjentów po 48 tygodniach oraz u 64,1%, 49,8% i 34,8% pacjentów po 96 tygodniach. Odpowiedzi PASI75, PASI90 i PASI100 obserwowano u 64,5%, 45,8% i 34,3% pacjentów po 48 tygodniach oraz u 53,0%, 44,0% i 33,1% pacjentów po 96 tygodniach.

Zmiany w wynikach raportowanych przez pacjentów w stosunku do wartości wyjściowych po 48 i 96 tygodniach przedstawiono poniżej (Tabela 28).

Tabela 28. Wyniki długoterminowej analizy skuteczności dla CZP – wyniki raportowane przez pacjentów [wg tab. 174 AKL wnioskodawcy]

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	CZP (obie dawki) N=273	Okres obserwacji [tyg.]	CZP (obie dawki) N=273
Δ HAQ-DI w stosunku do wartości wyjściowej	48	-0,5 (0,61)	96	-0,5 (0,63)
Δ ból w stosunku do wartości wyjściowej		-30,6 (28,3)		-31,3 (29,9)
Δ zmęczenie w stosunku do wartości wyjściowej		-2,2 (2,5)		-2,4 (2,5)
Δ PsAQoL w stosunku do wartości wyjściowej		-4,2 (5,2)		-4,5 (5,4)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	CZP (obie dawki) N=273	Okres obserwacji [tyg.]	CZP (obie dawki) N=273
Δ SF-36 PCS w stosunku do wartości wejściowej		8,5 (9,2)		9,0 (10,0)
Δ SF-36 MCS w stosunku do wartości wejściowej		4,0 (10,1)		3,9 (11,3)

Efektywność praktyczna

W ramach analizy efektywności praktycznej autorzy przedstawili abstrakt „*Survival on drug in patients with spondyloarthritis receiving Certolizumab pegol. Results from the nationwide Swedish Rheumatology Quality Register*” (EULAR 2015), w którym przedstawiono dane dotyczące skumulowanego prawdopodobieństwa przeżycia przez pierwszy rok leczenia CZP w praktyce klinicznej pochodzące ze szwedzkiego rejestru Swedish Rheumatology Quality Register. Dla 37% pacjentów CZP był pierwszym stosowanym lekiem biologicznym.

W populacji pacjentów nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi skumulowane prawdopodobieństwo przeżycia wynosiło odpowiednio 94%, 91%, 88% i 81% po 3, 6, 9 i 12 miesiącach leczenia, a w populacji pacjentów leczonych wcześniej co najmniej 1 lekiem biologicznym skumulowane prawdopodobieństwo przeżycia wyniosło odpowiednio 83%, 58%, 45% i 36% po 3, 6, 9 i 12 miesiącach leczenia.

Bezpieczeństwo

W AKL wnioskodawcy przedstawiono informacje z 5. PSUR dotyczącego certolizumabu, w którym zawarto poważne, zidentyfikowane rodzaje ryzyka (skumulowane dane kliniczne i przedkliniczne, stan na 04.09.2014 r.), takie jak:

- nowotwory złośliwe obejmujące chłoniaka, białaczkę, raka z komórek Merkla (MCC), T-komórkowego chłoniaka wątroby i śledziony (HSTCL), czerniaka (odnotowano 5 nowotworów: 2 raki piersi, 1 chłoniak, 1 rak szyjki macicy w stadium 0, 1 nowotwór niezwiązany z tarczycą; **chłoniak i rak piersi były śmiertelne** – oba zdarzenia uznano za co najmniej możliwie związane z badanym lekiem).
- umiarkowana do ciężkiej zastoinowa niewydolność serca (NYHA III/IV) (2 zdarzenia niestabilnej duszniczy bolesnej i pojedyncze zdarzenia zapalenia mięśnia sercowego, zawał serca, ostry zawał serca, zatrzymanie akcji serca, zakrzepicę żylną, zakrzepicę żył głębokich, przemijający atak niedokrwienny; **ciężkie zdarzenia niepożądane [zwał serca i zatrzymanie krążenia] były śmiertelne**).
- zakażenia obejmujące gruźlicę i poważne zakażenia oportunistyczne (14 poważnych zakażeń [zakażenie dolnych dróg oddechowych i infekcje płuc, zapalenie płuc, HIV] zgłoszonych przez 11 osób (2,8%)),
- niedokrwistość aplastyczna, neutropenia, trombocytopenia, pancytopenia i leukopenia (częstość występowania leukopenii, neutropenii i trombocytopenii nie przekroczyła 1,3% – zdarzenia były łagodnej lub umiarkowanej ciężkości).
- toczeń i toczeń jako choroba (1 poważne zdarzenie uznane za umiarkowane i prawdopodobnie związane z badanym lekiem – podostra postać skórna tocznia rumieniowatego).
- wystąpienie lub nasilenie się łuszczycy (w tym łuszczycy krostkowej dłoni i stóp) (2 zdarzenia łuszczycy u 2 pacjentów (0,5%), które przyczyniły się do przerwania badania).
- zdarzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych, w tym zapalenie wątroby, zapalenie wątroby typu B, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, cholestaza (u 2 pacjentów z 2 zdarzeniami zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych, które uznano za poważne i stanowiły przyczynę wycofania z badania).
- reakcje nadwrażliwości (łagodne, nie związane lub prawdopodobnie związane z badanym lekiem).

Poinformowano, że w badaniu RAPID-PsA nie odnotowano żadnych zaburzeń demielinizacyjnych czy immunogenności, w tym sarkoidozy.

Do poważnych, potencjalnych rodzajów ryzyka certolizumabu należą: niedokrwienne incydenty sercowe (omówione powyżej) i poważne zdarzenia krwawienia (1 poważne, nieprawidłowe krwawienie z macicy, w stopniu umiarkowanym, niezwiązane i nieprowadzące do zmiany w badanym leku).

Ponadto przedstawiono wyniki z przedłużonej fazy badania RAPID-PsA (Mease 2015). Dane dotyczące m.in. bezpieczeństwa stosowania certolizumabu u 393 pacjentów (którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku) w okresie 96 tyg. (całkowita ekspozycja wyniosła 606 pacjento-lata). Podczas tego okresu zdarzenia niepożądane wystąpiły u 345 osób (87,8%; częstość zdarzeń=329,8/100 pacjento-lata), większość z nich badacz uznał za łagodne lub umiarkowane. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem miały miejsce u 168 pacjentów (42,7%). Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 67 pacjentów (17%; 14,5/100 pacjento-lata), z czego najczęstsze należały do klasy infekcji i zarażeń (po 2 zdarzenia zapalenia płuc, HIV, róży, zakażenia układu moczowego; 0,5%, 0,3/100 pacjento-lata)⁶. W tym okresie 36 pacjentów (9,2%) doświadczyło zdarzeń niepożądanych

⁶ Jednocześnie poinformowano, że wg klasyfikacji zdarzeń niepożądanych poprzez układy i narządy w klasie infekcje u 16 pacjentów (4,1%; 3,3/100 pacjento-lata) obserwowano poważne infekcje.

prowadzących do wycofania z badania. U 3 osób zanotowano 4 przypadki nowotworu (1%, 0,7/100 pacjentolata, omówiono powyżej)⁷, a u **6 pacjentów (1,5%) wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu** (część z nich omówiono powyżej, tj.: zawał mięśnia sercowego, rak piersi, zatrzymanie akcji serca, chłoniak, a część z nich nie, były to: nagła śmierć, infekcja (sepsa)). Oba zdarzenia kardiologiczne badacz uznał za niezwiązane z badanym lekiem.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W AKL wnioskodawcy uwzględniono komunikaty dotyczące bezpieczeństwa stosowania certolizumabu na stronie FDA. Jednocześnie poinformowano, że nie znaleziono stosownych informacji na stronach EMA czy URPL.

Według komunikatu FDA z listopada 2012 r. certolizumab może zwiększać **ryzyko występowania nowotworów skóry** u pacjentów go przyjmujących. Zaleca się okresowe badanie skóry, szczególnie u osób z czynnikami ryzyka tych nowotworów. W kwietniu 2011 r. poinformowano o wzroście potencjalnego ryzyka **rzadkich nowotworów leukocytów (Hepatosplenic T-Cell Lymphoma – chłoniak T-komórkowy wątroby i śledziony)**, szczególnie u młodzieży i młodych dorosłych po zastosowaniu leczenia tłumiącego układ immunologiczny, w tym inhibitorów TNF- α . Do 31.12.2010 r. przypadków tych nie raportowano po certolizumabie. W listopadzie 2011 i 2009 r. ogłoszono, iż u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych leczonych czynnikami blokującymi aktywność TNF odnotowano **nowotwory złośliwe, w niektórych przypadkach śmiertelne**. Około połowę z tych przypadków stanowiły chłoniaki, w tym ziarnicze i niezziarnicze. Pozostałe przypadki stanowiły inne nowotwory i obejmowały rzadkie typy związane z immunosupresją i nowotwory nieobserwowane zazwyczaj u dzieci i młodzieży. Nowotwory wystąpiły po medianie 30 miesięcy terapii (zakres: 1-84 miesiące). Większość pacjentów otrzymywała jednocześnie immunosupresanty.

W październiku 2012 r. wskazano, że stosowanie blokerów TNF- α , w tym produktu leczniczego Cimzia, jest związane z **reaktywacją wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV)** u pacjentów, którzy są nosicielami tego wirusa. W niektórych przypadkach reaktywacje te były krytyczne. Większość tego typu zdarzeń wystąpiła u pacjentów jednocześnie przyjmujących inne leki hamujące układ odpornościowy, co również może przyczynić się do jego reaktywacji. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Cimzia należy zbadać pacjentów na obecność zakażenia HBV. Brak jest wystarczających danych na temat bezpieczeństwa lub skuteczności leczenia pacjentów, którzy są nosicielami wirusa HBV terapią przeciwwirusową w połączeniu z leczeniem blokerem TNF- α w celu zapobiegania reaktywacji HBV. Bezpieczeństwo wznowienia terapii lekiem blokującym TNF- α po kontrolowanej reaktywacji HBV nie jest znane, dlatego należy dobrze rozważyć jego wznowienie oraz uważnie monitorować pacjentów.

W kwietniu 2012 r. wydano ostrzeżenie dotyczące **ryzyka poważnych infekcji** w przypadku produktu leczniczego Cimzia do wstrzykiwań. Pacjenci leczeni tym preparatem mają zwiększone ryzyko rozwinięcia poważnych infekcji obejmujących różne układy narządów oraz miejsca, które mogą prowadzić do hospitalizacji lub zgonu. Pacjenci leczeni preparatem Cimzia mogą otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem żywych lub żywych atenuowanych. Nie są dostępne dane na temat odpowiedzi na żywe szczepienia lub wtórnego przenoszenia zakażenia przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących produkt Cimzia. We wrześniu 2011 r. poinformowano o **ryzyku infekcji bakteriami Legionella i Listeria** podczas leczenia inhibitorami TNF- α . W latach 2009-2010 nie zidentyfikowano zgłoszenia dotyczącego certolizumabu. We wrześniu 2008 r. wskazano, że pacjenci przyjmujący inhibitory TNF- α mają ryzyko rozwoju inwazyjnej, grzybiczej infekcji, takiej jak: histoplazmoza, blastomikoza, aspergiloza, kandydoza i innych oportunistycznych infekcji.

W sierpniu 2009 r. poinformowano o zanotowaniu **nowych przypadków łuszczycy lub jej pogorszenia** podczas stosowania inhibitorów TNF- α (*te same informacje zgłaszano w listopadzie 2009 r. – przypis analityka Agencji*).

Ponadto w dniu 04.05.2016 r. (aktualizacja 06.06.2016 r.) analityk Agencji na stronie FDA odnalazł dodatkowe informacje:

- w kwietniu 2016 r. do ulotki produktu Cimzia dodano ostrzeżenie o raportowaniu **czerniaka i MCC** u pacjentów leczonych inhibitorami TNF- α , w tym Cimzia. Ponadto porejestrycyjne działania niepożądane uzupełniono o nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy): czerniak, MCC (neuroendokrynnny rak skóry).

⁷ W tekście publikacji podano, że raportowano 4 nowotwory (2 nowotwory piersi, 1 chłoniak, 1 rak szyjki macicy stopnia 0, który wystąpił w fazie podwójnego zaślepienia (po 8 dniach leczenia certolizumabem).

- w lutym 2016 r. zaktualizowano ulotkę produktu Cimzia w części dotyczącej ostrzeżeń i przeznaczeń odnośnie ryzyka poważnych infekcji, tj. **gruźlicy** (m.in. występowały przypadki aktywnej gruźlicy pomimo wcześniejszego lub jednoczesnego leczenia utajonej gruźlicy oraz przypadki reaktywacji gruźlicy pomimo jej skutecznego leczenia). Dodatkowo w styczniu 2009 r. zaktualizowano ulotkę dla leku Cimzia dopisując do niej **ryzyko poważnych infekcji**.
- w lutym 2016 r. po zarejestrowaniu produktu Cimzia obserwowano przypadki **niedomykalności szpary powiekowej** (*lagophthalmos*).
- w kwietniu-czerwcu 2015 r. zgłoszono potencjalne poważne ryzyko/nowe informacje dotyczące **zaburzeń psychiatrycznych i układu nerwowego** po inhibitorach TNF- α , w tym produkcie leczniczym Cimzia. FDA ocenia potrzebę uregulowania tej kwestii.
- w listopadzie 2012 r. po zarejestrowaniu produktu Cimzia obserwowano przypadki **sarkoidozy**.
- w sierpniu 2009 r. zaktualizowano ulotkę dla leku Cimzia dopisując do niej ryzyko wystąpienia **nowotworów** u dzieci i młodzieży.

Jednocześnie na stronie EMA z 2014 r. podano informacje, że na podstawie danych z PSUR zaktualizowano ChPL Cimzia, iż pomimo wcześniejszej lub jednoczesnej profilaktyki przeciwko gruźlicy raportowano **przypadki aktywnej gruźlicy** u pacjentów leczonych inhibitorami TNF- α .

W ChPL Cimzia nie podano działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$). Natomiast działaniami niepożądanymi występującymi często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) były: zakażenia bakteryjne (w tym ropień przewodu pokarmowego), zakażenia wirusowe (w tym zakażenia wirusem półpaśca, wirusem brodawczaka, wirusem grypy); zaburzenia przebiegające z eozynofilią, leukopenia (w tym neutropenia, limfopenia); bóle głowy (w tym migrena), zaburzenia czucia; nadciśnienie tętnicze; nudności; zapalenie wątroby (w tym zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych); wysypka; gorączka, ból (o dowolnej lokalizacji), osłabienie, świąd (o dowolnej lokalizacji), reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

4.3. Komentarz Agencji

W analizie klinicznej wnioskodawca opisał cztery opracowania wtórne: Paccou 2015, Rose 2014, Felquer 2014, Boehncke 2014, do których włączono badania dotyczące m.in. CZP, ADA, ETA, GOL i INF. W żadnym z wymienionych przeglądów nie wykonano jednak ilościowego porównania pomiędzy komparatorami, w związku z tym niemożliwe jest odniesienie ich wyników do wyników przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było porównanie kosztów stosowania certolizumabu pegol w stosunku do obecnie refundowanych innych terapii biologicznych w leczeniu chorych z ciężką, aktywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów.

Porównywane interwencje

Porównano leczenie certolizumabem pegol z adalimumabem, etanerceptem, golimumabem oraz infliksymabem.

Technika analityczna

Ze względu na twierdzenie wnioskodawcy o porównywalnej skuteczności w/w terapii biologicznych w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (ze względu na proponowaną realizację świadczeń w ramach programu lekowego, perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną).

Horyzont czasowy analizy

Analizę wykonano w horyzoncie 12 miesięcy.

Koszty

Analizie poddano koszty bezpośrednie wynikające z:

- ceny produktów leczniczych zawierających certolizumab pegol, adalimumab, etanercept, golimumab oraz infliksymab,
- ich podania,
- kwalifikacji do programu lekowego,
- monitorowania leczenia w programie lekowym.

Model

W ramach analizy minimalizacji kosztów przeprowadzono ocenę sumarycznych kosztów stosowania porównywanych technologii w przyjętym horyzoncie czasowym w odniesieniu do jednego reprezentatywnego pacjenta z ŁZS. Dodatkowo, wnioskodawca przeprowadził analizę ilorazu kosztu i efektu porównywanych technologii. Konsekwencją przeprowadzenia analizy ekonomicznej techniką minimalizacji kosztów było przyjęcie w analizie powyższego ilorazu tego samego efektu dla wszystkich rozważanych terapii, zatem iloraz ten zależny był jedynie od kosztów terapii. Analizę tą przeprowadzono w horyzoncie 24 tygodni zakładając, że przez cały okres obserwacji pacjenci otrzymują leczenie, tj. nie uwzględniono w niej parametrów/prawdopodobieństw, które wzięto pod uwagę w analizie minimalizacji kosztów (szczegóły – patrz opis poniżej).

Wnioskodawca dostarczył kalkulator stworzony w programie MS Excel zawierający właściwe szacowania.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Uwzględnione koszty

Koszty produktów leczniczych

Koszt wnioskowanej technologii w wariantcie z RSS przyjęto na podstawie informacji od wnioskodawcy (patrz rozdział 3.1.2.1.).

Koszty produktów leczniczych zawierających adalimumab, etanercept, golimumab i infliksymab oszacowano na podstawie raportów Departamentu Gospodarki Lekowej NFZ za okres styczeń – maj 2015 r. (DGL)

Zużycie poszczególnych produktów leczniczych szacowano w oparciu o schemat dawkowania opisany w ich ChPL i proponowanym programie lekowym.

Pominięte zostały koszty związane z podaniem metotreksatu, który wg zapisów proponowanego programu lekowego ma być stosowany razem z lekami biologicznymi u pacjentów z dominującymi objawami ze strony stawów obwodowych. Wg wnioskodawcy, metotreksat stosuje się niezależnie od wyboru konkretnego leku biologicznego u wszystkich pacjentów, zatem pominięcie jego kosztów nie ma wpływu na wyniki analizy.

Koszty kwalifikacji do programu, podania leczenia i monitorowania leczenia

Koszty kwalifikacji do programu, podania leczenia i monitorowania leczenia oszacowano w oparciu o stosowne zarządzenie Prezesa NFZ. W odniesieniu do kosztów podania leczenia założono, że pierwsze podanie certolizumabu pegol, adalimumabu, golimumabu i etanerceptu następuje w warunkach ambulatoryjnych, a kolejne podania realizowane są samodzielnie przez pacjenta, zatem nie generują kosztów dla płatnika, z kolei infliksymab wymaga podania każdorazowo w warunkach hospitalizacji jednodniowej. W odniesieniu do kosztów monitorowania leczenia, rozliczane są one proporcjonalnie do czasu udziału pacjenta w programie.

Czas terapii lekami biologicznymi

W analizie minimalizacji kosztów uwzględniono następujące parametry kliniczne decydujące o czasie, a w konsekwencji kosztach, terapii lekami biologicznymi:

- a) prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie w 12 tygodniu od rozpoczęcia terapii,
- b) prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu uzyskania małej aktywności choroby trwającej 6 miesięcy,
- c) prawdopodobieństwo przerwania leczenia z innych przyczyn,
- d) prawdopodobieństwo zgonu.

Ad. a.

Wg zapisów proponowanego programu lekowego, za adekwatną odpowiedź na leczenie uznaje się:

- w przypadku zajęcia stawów obwodowych – zmniejszenie o przynajmniej 30% liczby bolesnych lub obrzękniętych stawów oraz zmniejszenie w skali Likerta o przynajmniej jedną jednostkę aktywności choroby według chorego, jak i lekarza,
- w przypadku zajęcia stawów kręgosłupa – zmniejszenie wartości BASDAI o przynajmniej 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia lub o 2 jednostki, ale wówczas jego wartość nie może być wyższa jak 4.

W modelu wnioskodawcy prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie po 12 tygodniach szacowano tylko w oparciu o kryteria dla zajęcia procesem chorobowym stawów obwodowych. Odstąpienie od szacowania przedmiotowego prawdopodobieństwa w oparciu o kryteria dla zajęcia stawów kręgosłupa wnioskodawca argumentował faktem braku oceny w odnalezionych w ramach analizy klinicznej badaniach parametrów choroby odnoszących się do zajęcia stawów kręgosłupa wg kryteriów BASDAI.

Wg wnioskodawcy kryteria adekwatnej odpowiedzi na leczenia dla stawów obwodowych w proponowanym programie lekowym są zbliżone z raportowanymi w odnalezionych badaniach kryteriów odpowiedzi na leczenie wg PsARC. Następnie, wg wnioskodawcy analiza kliniczna wykazała brak istotnych różnic w skuteczności

klinicznej porównywanych technologii w zakresie odsetka pacjentów, którzy uzyskują odpowiedź na leczenie wg PsARC w 12, 14 i 16 tygodniu leczenia, wobec czego prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie po 12 tygodniach leczenia wg PsARC jest takie samo dla wszystkich analizowanych technologii.

Ad. b.

Wg zapisów proponowanego programu lekowego, za uzyskanie małej aktywności choroby uznaje się:

- w przypadku zapalenia stawów obwodowych – 50% zmniejszenie czterech mierzonych parametrów (liczby bolesnych, obrzękniętych stawów, aktywności choroby według chorego i lekarza),
- w przypadku zapalenia stawów kręgosłupa – wartość BASDAI mniejszą niż 3.

Wg wnioskodawcy, w związku z tym, że nie zidentyfikowano danych pochodzących z odnalezionych w ramach analizy klinicznej badań pozwalających na ocenę prawdopodobieństwa wystąpienia opisanych wyżej zdarzeń, w swojej analizie prawdopodobieństwo przerwania terapii po 6 miesiącach leczenia z powodu uzyskania małej aktywności choroby szacował w oparciu o zidentyfikowane dane dotyczące odpowiedzi ACR50 w 24 tygodniu. Wg wnioskodawcy, kryterium ACR50 wydaje się być zbliżone do kryterium małej aktywności choroby wg proponowanego programu lekowego.

Analogicznie jak powyżej, wg wnioskodawcy, analiza kliniczna wykazała porównywalną skuteczność kliniczną rozpatrywanych technologii w zakresie odsetka osób, które uzyskują odpowiedź ACR50 w 24 tygodniu, wobec czego prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu uzyskania małej aktywności choroby po 6 miesiącach leczenia wg ACR50 jest takie samo dla wszystkich analizowanych technologii.

Dodatkowo założono, że jedynie u tych pacjentów, u których zaobserwowano odpowiedź wg PsARC w 12 tygodniu może wystąpić odpowiedź ACR50 w 24 tygodniu. Stąd też powyżej opisane prawdopodobieństwo skorygowano poprzez podzielenie go przez wartość prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi wg PsARC w 12 tygodniu. W podobny sposób wyliczono wartości przedziału ufności dzieląc odpowiednio jego dolne i górne wartości przez siebie.

Ad. c.

W proponowanym programie lekowym kryterium przerwania leczenia z powodu innych przyczyn obejmuje m.in. sytuację utraty adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzoną w trakcie kolejnych wizyt monitorujących, przy czym wizyty monitorujące odbywać się mają co 12 tygodni. Z programu pacjent może odejść również ze względów związanych z bezpieczeństwem terapii biologicznych lub przeciwwskazaniami do ich stosowania, co jest uściślone w jego zapisach.

Możliwość utraty adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzona w trakcie kolejnych wizyt monitorujących nie ma jednak odzwierciedlenia w modelu wnioskodawcy ze względu na, jak twierdzi, brak odpowiednich danych pochodzących ze zidentyfikowanych badań klinicznych, stosunkowo krótki horyzont analizy oraz fakt, że pomiędzy 12 a 24 tygodniem leczenia obserwuje się wzrost (a nie spadek) odpowiedzi na leczenie. Wnioskodawca przy tym nie odnosi się do prawdopodobieństwa zrezygnowania z udziału w programie w związku z bezpieczeństwem terapii biologicznych lub przeciwwskazaniami do ich stosowania.

Ostatecznie, wartość odsetka pacjentów, którzy rezygnują z leczenia z innych przyczyn, wnioskodawca przyjął za analizą ekonomiczną Rodgers wykonaną na zlecenie NICE w 2011 roku. (Rodgers 2011)

Ad. d.

Wnioskodawca prawdopodobieństwo zgonu oszacował na podstawie tablic prawdopodobieństwa zgonu dla populacji ogólnej (dane GUS dla 2013 r.), korygując je o rozkład płci w populacji pacjentów z ŁZS (1:1) oraz współczynnik, który wynika ze zwiększonego prawdopodobieństwa zgonu w populacji chorych z ŁZS w porównaniu do populacji ogólnej.

Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystane do określenia ilorazu kosztów i efektów, wg wnioskodawcy, zidentyfikowano na podstawie przeglądu systematycznego baz medycznych PubMed, Embase i The Cochrane Library. W modelu założono, że pacjenci włączeni do analizy mają użyteczność stanu zdrowia odpowiadającą aktywnemu ŁZS i docelowy stan zdrowia w 24 tygodniu osiągną liniowo.

Horyzont czasowy analizy

Przyjęcie 12-miesięcznego horyzontu czasowego analizy minimalizacji kosztów wynikało, wg wnioskodawcy, z zapisów proponowanego programu lekowego, wg którego pacjenci, u których utrzymuje się adekwatna

odpowiedź na leczenie i mała aktywność choroby, są leczeni maksymalnie przez 12 miesięcy. Z kolei przyjęcie w analizie ilorazu kosztu i efektu 24 tygodniowego horyzontu czasowego, wg wnioskodawcy, wynika z długości okresu obserwacji pacjentów w badaniu RAPID-PsA.

Dyskontowanie

Nie przeprowadzono dyskontowania, ani w analizie minimalizacji kosztów, ani ilorazu kosztu i efektu.

Tabela poniżej przedstawia kluczowe parametry i ich wartości wraz ze źródłem/ uzasadnieniem przyjęte w modelu wnioskodawcy.

Tabela 29. Podsumowanie kluczowych parametrów modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło/ uzasadnienie
Koszty poszczególnych leków		
certolizumab pegol – cena za 200 mg		Dane wnioskodawcy
adalimumab – cena za 40 mg	2 058,43 zł	NFZ (komunikat DGL)
etanercept – cena za 50 mg	947,91 zł	
infliksymab – cena za 5 mg/kg m.c. (średnia ważona 3 produktów leczniczych)	64,99 zł	
golimumab – cena za 50 mg	3 465,08 zł	
Koszt kwalifikacji do leczenia	325 zł (wartość punktowa – 6,25, cena za punkt – 52 zł)	Kod świadczenia: 5.08.07.0000006
Koszty podania leczenia		
certolizumab pegol, adalimumab, etanercept, golimumab (tylko podanie pierwsze)	104 zł (wartość punktowa – 2, cena za punkt – 52 zł)	Kod świadczenia: 5.08.07.0000004
infliksymab	468 zł (wartość punktowa – 9, cena za punkt – 52 zł)	Kod świadczenia: 5.08.07.0000003
Koszt monitorowania leczenia	748,8 zł (wartość punktowa – 14,4, cena za punkt – 52 zł)	Kod świadczenia: 5.08.08.0000044
Czas terapii lekami biologicznymi		
prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie w 12 tygodniu od rozpoczęcia terapii	0,283	Twierdzenia wnioskodawcy, dane z badań ADEPT, Genovese 2007, Mease 2000, Mease 2004, IMPACT, IMPACT 2, GO-REVEAL
prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu uzyskania małej aktywności choroby po 6 miesiącach leczenia	0,5303	Twierdzenia wnioskodawcy, dane z badań RAPID-PsA, ADEPT, Mease 2004, IMPACT 2, GO-REVEAL
prawdopodobieństwo przerwania leczenia z innych przyczyn	0,165	Rodgers 2011
prawdopodobieństwo zgonu – współczynnik korygujący, który wynika ze zwiększonego prawdopodobieństwa zgonu w populacji chorych z ŁZS w porównaniu do populacji ogólnej	1,36	Ali 2007
QALY w ilorazie kosztu i efektu	0,290	Szacowania wnioskodawcy
Horyzont czasowy analizy minimalizacji kosztów	12 miesięcy	Proponowany program lekowy – maksymalny czas leczenia pacjenta odpowiadającego adekwatnie na leczenie i z małą aktywnością choroby
Horyzont czasowy analizy ilorazu kosztu i efektu	24 tygodnie	Badanie RAPID-PsA
Dyskontowanie	0%	bd
Inne		
Długość trwania cyklu w modelu	1 tydzień	najkrótszy odstęp między podaniem terapii biologicznej w ramach proponowanego programu lekowego (etanerceptu)
Liczba tygodni w roku kalendarzowym	52	bd

Średni wiek pacjentów	47 lat	Średnia uczestników zidentyfikowanych badań klinicznych
Średnia masa ciała pacjentów	70 kg	Decyzja MZ nr RN14033746/05/15 z dnia 08.05.15

Wg wnioskodawcy, „do głównych ograniczeń prezentowanej analizy należy jej stosunkowo krótki horyzont czasowy. ŁZS jest chorobą przewlekłą i leczenie najczęściej kontynuuje się znacznie dłużej niż 12 miesięcy. Przyjęcie takiego horyzontu obserwacji zgodne jest z zapisami programu lekowego, w którym pacjenci, u których utrzymuje się adekwatna odpowiedź na leczenie i mała aktywność choroby są leczeni w ramach programu nie dłużej niż przez 12 miesięcy.”

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela poniżej przedstawia wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy w wariacie bez RSS.

Tabela 30. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy w wariacie bez RSS

Lek	Koszt leku (zł)	Koszt podania (zł)	Koszt monitorowania (zł)	Koszt kwalifikacji (zł)	Suma (zł)
certolizumab pegol		104,00	438,31	325,00	
adalimumab	32 548,22	104,00	438,31	325,00	33 415,53
etanercept	29 923,65	104,00	438,31	325,00	30 790,96
infliksymab	25 182,51	2 590,40	438,31	325,00	28 536,21
golimumab	26 346,39	104,00	438,31	325,00	27 213,69
certolizumab pegol vs					
adalimumab		0,00	0,00	0,00	
etanercept		0,00	0,00	0,00	
infliksymab		-2 486,40	0,00	0,00	
golimumab		0,00	0,00	0,00	

Analiza podstawowa wnioskodawcy w wariacie nieuwzględniającym instrumentu podziału ryzyka dla wnioskowanej technologii medycznej wykazała, że sumaryczne koszty jej stosowania wynoszą ok. [redacted] są najwyższe ze wszystkich rozpatrywanych w przedmiotowym problemie zdrowotnym terapii biologicznych – [redacted] od adalimumabu [redacted] od etanerceptu [redacted] od infliksymabu i [redacted] od golimumabu.

Tabela poniżej przedstawia wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy w wariacie z RSS.

Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy w wariacie z RSS

Lek	Koszt leku (zł)	Koszt podania (zł)	Koszt monitorowania (zł)	Koszt kwalifikacji (zł)	Suma (zł)
certolizumab pegol		104,00	438,31	325,00	
adalimumab	32 548,22	104,00	438,31	325,00	33 415,53
etanercept	29 923,65	104,00	438,31	325,00	30 790,96
infliksymab	25 182,51	2 590,40	438,31	325,00	28 536,21
golimumab	26 346,39	104,00	438,31	325,00	27 213,69
certolizumab pegol vs					
adalimumab		0,00	0,00	0,00	
etanercept		0,00	0,00	0,00	
infliksymab		-2 486,40	0,00	0,00	
golimumab		0,00	0,00	0,00	

Analiza podstawowa wnioskodawcy w wariacie uwzględniającym instrument podziału ryzyka dla wnioskowanej technologii medycznej wykazała, że sumaryczne koszty jej stosowania wynoszą prawie [redacted] i są niższe od następujących terapii biologicznych rozpatrywanych w przedmiotowym problemie zdrowotnym – [redacted] od adalimumabu, [redacted] od etanerceptu i [redacted] od infliksymabu. Z kolei w odniesieniu do golimumabu, pomimo zastosowania obniżki ceny certolizumabu pegol, technologia ta nadal pozostaje droższa – jej koszty przewyższają koszty golimumabu [redacted].

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Analiza wnioskodawcy wykazała, że koszty terapii certolizumabem pegol zrównają się z kosztami terapii adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem i golimumabem dla ceny zbytu netto wnioskowanej technologii równej odpowiednio [redacted]. Ceny te są niższe od proponowanej ceny zbytu netto ocenianej technologii w wariacie bez RSS, a wyższe, za wyjątkiem ceny dla golimumabu, w wariacie z RSS.

W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, w związku z czym wyznaczono cenę maksymalną. Interwencją o najkorzystniejszym współczynniku CUR jest **golimumab**. Cena zbytu netto produktu leczniczego Cimzia, przy której koszt stosowania tej technologii nie jest wyższy od kosztu stosowania golimumabu wynosi [redacted], przy przyjęciu założeń zgodnych z analizą minimalizacji kosztów wnioskodawcy. Jest to cena niższa od ceny zaproponowanej przez wnioskodawcę, w tym niższa od ceny w wariacie z uwzględnieniem RSS (cena maksymalna brutto wyliczona zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji wynosi [redacted], zaś cena brutto z RSS zaproponowana przez wnioskodawcę wynosi [redacted]).

Komentarz analityka AOTMiT:

W swoich obliczeniach dotyczących ceny maksymalnej wnioskodawca przyjął odmienne założenia niż w ramach analizy minimalizacji kosztów, a mianowicie wyzerował prawdopodobieństwa dotyczące skuteczności leczenia i zgonów oraz przyjął inną długość horyzontu czasowego. Analitycy Agencji wykonali obliczenia bez zerowania powyższych w 52 tygodniowym horyzoncie czasowym, gdyż takie założenia najlepiej oddają przyszłą rzeczywistą praktykę kliniczną w przypadku objęcia certolizumabu pegol refundacją zgodnie z założeniami wnioskowanego programu lekowego.

W przypadku przyjęcia założeń wnioskodawcy, tj. w sytuacji gdy parametry dotyczące skuteczności leczenia i zgonów są wyzerowane i wszyscy pacjenci kontynuują leczenie przez 24 tygodnie, cena zbytu netto zrównująca koszty certolizumabu i golimumabu wynosi [redacted].

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów testowano następujące zmienne:

- średni wiek pacjentów włączanych do programu (zakres zmienności wynikający z mediany błędu standardowego wieku w zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie badań):
 - scenariusz A1 – 36 lat,
 - scenariusz A2 – 58 lat,
- odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie po 12 tygodniach terapii z powodu braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie i następnie po 26 tygodniach z powodu uzyskania małej aktywności choroby:
 - scenariusz B1 – 21,8% pacjentów przerywa leczenie z powodu braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie i 38,6% pacjentów z pozostałej grupy przerywa leczenie z powodu małej aktywności choroby,
 - scenariusz B2 – 35,8% pacjentów przerywa leczenie z powodu braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie i 72,4% pacjentów z pozostałej grupy przerywa leczenie z powodu małej aktywności choroby,
- prawdopodobieństwo zgonu w populacji z ŁZS: scenariusz C1 – ryzyko zgonu w populacji z ŁZS takie samo jak w populacji ogólnej,
- roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu innych przyczyn niż brak adekwatnej odpowiedzi lub uzyskania małej aktywności choroby:
 - scenariusz D1 – 10,4%,
 - scenariusz D2 – 22,6%,
- średnia masa ciała pacjentów oszacowana na podstawie zidentyfikowanych w ramach analizy klinicznej badań: scenariusz E1 – 85,6 kg,
- zmiana horyzontu czasowi: scenariusz F1 – horyzont 24 tygodni (odpowiadający obserwacji klinicznej).

W analizie wrażliwości dla analizy ilorazu kosztu i efektu testowano następujące zmienne:

- scenariusz A1 – model obliczeń oparty bezpośrednio na badaniu RAPID-PsA,

- zakres zmienności wartości wyjściowych HAQ:
 - Scenariusz B1: wartość wyjściowa HAQ = 1,05,
 - Scenariusz B2: wartość wyjściowa HAQ = 1,17,
- zakres zmienności wartości zmiany HAQ wyliczonych z badań:
 - Scenariusz C1: zmiana HAQ = -0,59,
 - Scenariusz C2: zmiana HAQ = -0,27,
- zakres zmienności wartości wyjściowych PASI:
 - Scenariusz D1: wartość wyjściowa PASI = 7,81,
 - Scenariusz D2: wartość wyjściowa PASI = 9,59,
- zakres zmienności wartości zmiany PASI wyliczonych z badań:
 - Scenariusz E1: zmiana PASI = -52,19%,
 - Scenariusz E2: zmiana PASI = -48,01%,
- średnia masa ciała pacjentów oszacowana na podstawie zidentyfikowanych w ramach analizy klinicznej badań: scenariusz F1 – 85,6 kg.

W poniżej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono najwyższe i najniższe wyniki uzyskane w analizie wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów.

Tabela 32. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości analizy minimalizacji kosztów

Wariant	certolizumab (zł) bez RSS vs				certolizumab (zł) z RSS vs			
	adalimumab	etanercept	infliksymab	golimumab	adalimumab	etanercept	infliksymab	golimumab
Analiza podstawowa								
A1								
A2								
B1								
B2								
C1								
D1								
D2								
E1								
F1								

Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od testowanych parametrów i ich wartości, terapia certolizumabem pegol przy cenie nieuwzględniającej RSS pozostała droższa od terapii adalimumabem (), etanerceptem (), infliksymabem () i golimumabem ().

Analiza oparta na cenie certolizumabu pegol uwzględniającej RSS wykazała, że dla wszystkich testowanych parametrów i ich wartości terapia certolizumabem pegol pozostała tańsza od terapii adalimumabem (), etanerceptem () i infliksymabem () oraz droższa od terapii golimumabem ().

Największy wpływ na zmianę wyników w porównaniu z analizą podstawową dla wszystkich porównań miał wariant B1, w którym testowano niższe odsetki pacjentów przerywających leczenie po 12 tyg. terapii z powodu braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie i po 26 tyg. z powodu małej aktywności choroby oraz wariant F1, w którym testowano krótszy horyzont czasowy, a dla porównania golimumabu z certolizumabem przy uwzględnieniu RSS także wariant D1, w którym testowano niższą wartość rocznego prawdopodobieństwa przerwania leczenia z powodu innych przyczyn niż brak adekwatnej odpowiedzi czy uzyskanie małej aktywności choroby.

W odniesieniu do analizy wrażliwości analizy ilorazu kosztu i efektu, wnioskodawca testował w niej różne wartości zmiennych wpływające na wartość QALY, co ze względu na założenie analizy, że efektywność poszczególnych terapii biologicznych w rozważanej analizie ekonomicznej jest taka sama, nie wpływa na jej ostateczne wyniki – różnicujące są w niej jedynie koszty. Jedyna przetestowana zmienna niewpływająca na QALY to średnia masa pacjentów (85,6 kg), co wpływa jedynie na wyniki infliksymabu i co zostało wcześniej przetestowane w analizie wrażliwości analizy minimalizacji kosztów. W związku z powyższym odstąpiono w niniejszej AWA od przedstawiania wyników analizy wrażliwości analizy ilorazu kosztu i efektu.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK/NIE	TAK – dostarczony model oparty był na zidentyfikowanych w ramach analizy klinicznej badaniach dla certolizumabu pegol i jego komparatorów. NIE – patrz zapisy rozdziału 4.1.1.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Wybrano technikę minimalizacji kosztów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK/NIE	TAK – przyjęcie 12-miesięcznego horyzontu analizy minimalizacji kosztów jest zasadniczo właściwe w oparciu o zapisy proponowanego programu lekowego oraz zakres dostępnych danych z badań klinicznych. Jest to zatem horyzont umożliwiający przeprowadzenie najbardziej precyzyjnych kalkulacji. Zauważyć jednak należy, że nie odzwierciedla wszystkich możliwości, a zatem konsekwencji stosowania wszystkich terapii biologicznych w proponowanym programie – patrz rozdział 5.3.1., akapit „Ki kukrotne podanie tej samej terapii, sekwencyjność terapii i czas ich stosowania”. NIE – przyjęcie 24-tygodniowego horyzontu analizy ilorazu kosztu i efektu, czyli o ponad połowę krótszego od horyzontu analizy minimalizacji kosztów, nie jest właściwe z metodologicznego punktu widzenia – horyzonty obu analiz zdaniem analityków Agencji powinny być takie same.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd	Zastosowano technikę minimalizacji kosztów.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony poprawnie, jednak ze względu na fakt, że w analizie ilorazu kosztu i efektu efekt był taki sam dla wszystkich rozpatrywanych terapii biologicznych, prawidłowość przeprowadzania przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia nie miała wpływu na wyniki tej analizy.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Analogicznie jak powyżej – uzasadnienie wyboru zestawu użyteczności nie miało wpływu na wyniki analizy ilorazu kosztu i efektu.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Oceniana analiza ekonomiczna została przeprowadzona techniką minimalizacji kosztów, przy czym wybór takiej techniki wnioskodawca argumentował wykazaniem w ramach analizy klinicznej, że „porównywane leki biologiczne mają zbliżoną skuteczność leczenia” lub „efektywność poszczególnych inhibitorów TNF-alfa nie różni się istotnie statystycznie”. Jakkolwiek, porównanie pośrednie przeprowadzone przez wnioskodawcę w ramach analizy klinicznej wykazało, że tylko w odniesieniu do części punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia (i jakości życia) porównanie wyników certolizumabu pegol z jego komparatorami wykazało brak różnic istotnych statystycznie. Co więcej, w przypadku, gdy porównanie to wykazywało różnice istotne statystycznie, zazwyczaj były one na niekorzyść certolizumabu.

Wnioskodawca twierdził w analizie klinicznej, że do wyników w/w porównania należy podchodzić „bardzo krytycznie” ze względu na heterogeniczność włączonych do niego badań. Dodatkowo, podał szereg czynników, „przez które wynik porównania dla certolizumabu prawdopodobnie mógł zostać fałszywie zaniżony”.

Prawdą jest, że do każdego porównania pośredniego lub jakiegokolwiek innej kumulacji wyników badań należy podchodzić z ostrożnością. Jednakże zauważyć należy, że badania nad certolizumabem i jego komparatorami włączone do analizy klinicznej były dość zbieżne metodologicznie (szczegóły – patrz rozdział 4.1.3.). Warto nadmienienia jest także, że występowanie różnic istotnych statystycznie między porównywanymi interwencjami zazwyczaj na niekorzyść certolizumabu świadczyć może o pewnej zbieżności wyników poszczególnych porównań.

Z kolei wymienione czynniki, które wg Wnioskodawcy mogły działać na niekorzyść certolizumabu w porównaniach z jego komparatorami, są trudne do przyjęcia, ponieważ nie przedstawił on dowodów naukowych przemawiających za ich zaakceptowaniem – np. bez jednoznacznych dowodów o różnicy

efektów między grupami trudno o osąd, jaki wpływ na wyniki leczenia danym lekiem biologicznym czy placebo miało wcześniejsze zastosowanie u części pacjentów innego leku biologicznego, a u części niestosowanie wcześniej żadnej terapii biologicznej.

Zauważyć należy, że zgodnie z aktualnymi wytycznymi HTA, „analiza minimalizacji kosztów jest przedstawiana, jeśli wiarygodne dowody naukowe potwierdzają, że wyniki zdrowotne (efektywność porównywanych programów zdrowotnych) są równe.” W rozważanym przypadku brak jest wiarygodnych dowodów naukowych potwierdzających, że wyniki zdrowotne w zakresie skuteczności i jakości życia porównywanych interwencji są równe. Wnioskodawca nie przedstawił ponadto porównania pośredniego dla wyników bezpieczeństwa, co uniemożliwia ocenę porównawczą efektywności ocenianych interwencji w tym zakresie. Wobec powyższego, zdaniem analityków Agencji, właściwą techniką analityczną dla rozpatrywanego problemu klinicznego powinna być technika kosztów-użyteczności. Niezastosowanie tej techniki w przedmiotowej analizie jest jednocześnie największym jej ograniczeniem.

Warto jednocześnie nadmienić, że szeroko opisywana przez wnioskodawcę w analizie klinicznej heterogeniczność badań do niej włączonych, a zatem wskazywana przez niego konieczność „bardzo krytycznej” oceny wyników porównania pośredniego, nie przeszkodziła mu w powołaniu się na wyniki tego porównania w analizie ekonomicznej i przeprowadzeniu metaanalizy wyników poszczególnych badań w celu określenia prawdopodobieństwa przerwania leczenia z powodu braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie w 12 tygodniu od rozpoczęcia terapii oraz z powodu uzyskania małej aktywności choroby trwającej 6 miesięcy. Wskazuje to na niekonsekwencje metodologiczną autorów dostarczonych analiz.

Kilkukrotne podanie tej samej terapii, sekwencyjność terapii i czas ich stosowania

Dostarczony przez wnioskodawcę model zakładał zastosowanie w ramach proponowanego programu lekowego jednej terapii biologicznej i to jeden raz. Jest to pewne uproszczenie, ponieważ zgodnie z zapisami przedmiotowego programu możliwe jest stosowanie wielokrotne tej samej terapii u tego samego pacjenta, jeśli za każdym razem w wyniku jej przyjęcia dochodzi u niego do uzyskania małej aktywności choroby, a następnie jej nawrotu, zgodnie z kryteriami ponownego włączenia do programu. Możliwe jest także, że po niewykazaniu adekwatnej odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem pierwszego leku biologicznego, pacjent może zastosować drugi.

Brak jest danych w postaci badań klinicznych na temat kilkukrotnego podania tej samej terapii i sekwencyjności terapii w rozważanym problemie zdrowotnym, tak jak umożliwia to proponowany program lekowy. W związku z tym rozważanie w dostarczonej analizie tylko możliwości jednokrotnego podania tego samego leku jest o tyle właściwe, że wobec dostępnych danych dostarcza najbardziej wiarygodnych wyników.

Jakkolwiek, w celu zbadania rzeczywistego zużycia leków biologicznych w aktualnie funkcjonującym programie lekowym dedykowanym leczeniu ŁZS (w którym finansowane jest stosowanie komparatorów certolizumabu) przeanalizowano dane NFZ za lata 2013 – 2016 (do lutego włącznie). Wynika z nich, że nieduży, bo ok. 10% odsetek pacjentów uczestniczących w programie, stosował sekwencyjnie terapie biologiczne, tzn. dwie spośród dostępnych. Zatem nieuwzględnienie w analizie wnioskodawcy możliwości sekwencyjnego leczenia pacjentów nie zaważa istotnie na jej wynikach. Na podstawie dostępnych danych trudno przy tym oszacować, ilu pacjentów stosowało jakie terapie kilkukrotnie (tj. tą samą kilka razy) po uzyskaniu małej aktywności choroby i jej nawrocie, a zatem, jaki mógłby być wpływ zaimplementowania odpowiednich parametrów do modelu wnioskodawcy, nawet w przypadku odpowiedniego wydłużenia horyzontu czasowego analizy.

Dodatkowo, proponowany program lekowy nie precyzuje, przez jaki czas mają być leczeni pacjenci, którzy:

- uzyskali adekwatną odpowiedź na leczenie, ale nie małą aktywność choroby – program ten mówi bowiem o czasie, po jakim należy zakończyć w nim udział pacjenta, jeśli nie wykaże adekwatnej odpowiedzi na leczenie oraz po jakim należy zakończyć w nim udział pacjenta, jeśli wykaże małą aktywność choroby trwającą nieprzerwanie 6 miesięcy. Z domysłu zatem pacjenci o wynikach „pośrednich” mogą być leczeni w programie bez przerwy, o ile rozpatruje się kwestie tylko skuteczności.
- przez dłuższy czas uzyskiwali adekwatną odpowiedź na leczenie i byli na tej podstawie prowadzeni w tym programie, np. przez pierwszych 12 miesięcy od rozpoczęcia w nim udziału, a następnie uzyskali małą aktywność choroby trwającą nieprzerwanie 6 miesięcy – program ten mówi bowiem, że „leczenie należy odstawić po 9-12 miesiącach terapii inhibitorami TNF alfa i uzyskania przez chorego małej aktywności choroby, utrzymującej się nieprzerwanie przez okres 6 miesięcy”. Taki zapis jest właściwy tylko, gdy rozpatruje się pierwszy rok od rozpoczęcia terapii i możliwość uzyskania w ciągu tego roku małej aktywności choroby utrzymującej się bez przerwy przez 6 miesięcy, czyli np. dla pacjenta, który po 3 miesiącu od rozpoczęcia terapii uzyskał małą aktywność choroby i wynik ten utrzymywał się przez 2

kolejne wizyty, czyli do 9 miesiąca od rozpoczęcia terapii – taki pacjent, zgodnie z powyższymi zapisami programu, powinien z niego odejść po 9 do 12 miesięcy.

Powyższe kwestie są problematyczne, jakkolwiek przy przyjęciu techniki minimalizacji kosztów w 12 miesięcznym horyzoncie czasowym nie zważają na wynikach inkrementalnych analizy ekonomicznej. Mogłyby być istotne przy przyjęciu techniki kosztów-użyteczności i przedłużonym poza rok horyzoncie czasowym analizy.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Analizowane koszty leków biologicznych i inne koszty

W celu identyfikacji kosztów leków biologicznych wnioskodawca sięgnął po dane DGL za okres styczeń – maj 2015, co ocenić należy pozytywnie ze względu na fakt, że dane te przedstawiać mają z definicji rzeczywiste koszty refundacji poszczególnych produktów leczniczych, tzn. uwzględniać mają np. obniżki ich cen związane z dotychczas stosowanymi instrumentami podziału ryzyka.

Analitycy Agencji sprawdzili aktualność kosztów leków biologicznych uwzględnionych w modelu wnioskodawcy poprzez przeprowadzenie odpowiednich obliczeń na podstawie najaktualniejszych danych DGL – za okres styczeń 2015 – luty 2016. Różnice w średnich cenach poszczególnych leków biologicznych obliczonych przez wnioskodawcę a tymi zaktualizowanymi przez analityków Agencji nie były większe niż 4%, w związku z czym odstąpiono od przeprowadzania dalszych szacowań. (DGL 2015, DGL 2016)

W odniesieniu do innych kosztów uwzględnionych w analizie (kwalifikacji do programu, podania leczenia i monitorowania leczenia) wnioskodawca prawidłowo oszacował je na podstawie odpowiedniego zarządzenia Prezesa NFZ. W powyższym zakresie analitycy Agencji również sprawdzili aktualność danych wykorzystanych przez wnioskodawcę poprzez sprawdzenie treści aktualnego zarządzenia Prezesa NFZ i nie stwierdzili różnic. (Zarządzenie Nr 42/2016/DGL)

Analizowane parametry zdrowotne

W swojej analizie wnioskodawca uwzględnił parametry kliniczne konieczne do określenia czasu trwania terapii biologicznych, a zatem kosztów ich stosowania, określone w proponowanym programie lekowym. W tym celu szacował prawdopodobieństwa przerwania leczenia z różnych powodów.

W celu oszacowania prawdopodobieństwa przerwania leczenia z powodu braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie w 12 tygodniu od rozpoczęcia terapii oraz prawdopodobieństwa przerwania leczenia z powodu uzyskania małej aktywności choroby trwającej 6 miesięcy wnioskodawca przeprowadził metaanalizę wyników badań zidentyfikowanych w ramach analizy klinicznej dla odpowiedzi na leczenie wg PsARC w 12, 14 lub 16 tygodniu (w zależności od badania) oraz ACR50 w 24 tygodniu. Uzasadnieniem takiego postępowania wg wnioskodawcy był „brak istotnych różnic w skuteczności klinicznej porównywanych inhibitorów TNF-alfa (certolizumabu pegol, adalimumabu, etanerceptu, golimumabu i infliksymabu) w zakresie odsetka pacjentów, którzy uzyskują odpowiedź na leczenie wg kryteriów PsARC w 12. – 14. – 16. tygodniu leczenia” oraz „porównywalność skuteczności klinicznej analizowanych inhibitorów TNF-alfa (certolizumabu pegol, adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu, golimumabu) w zakresie odsetka pacjentów, którzy uzyskują odpowiedź wg kryteriów ACR50 w 24.” Jednakże, analizując wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej przez wnioskodawcę można zauważyć, że w analizowanych punktach końcowych wykazywano różnice istotne statystycznie w odniesieniu do porównania certolizumabu pegol i dwóch jego komparatorów – infliksimabu dla odpowiedzi ACR50 w 24 tygodniu i golimumabu dla odpowiedzi wg PsARC w 12 tygodniu.

Ponadto, w/w prawdopodobieństwa w modelu wnioskodawcy nie uwzględniały odpowiedzi wg kryteriów BASDAI, które wymagane są przez program w przypadku zajęcia procesem chorobowym stawów kręgosłupa. Stan taki spowodowany był brakiem odpowiednich danych pochodzących ze zidentyfikowanych w ramach analizy klinicznej badań – dostarczały one danych zazwyczaj dla parametrów odnoszących się do zajęcia stawów obwodowych. W związku z powyższym model wnioskodawcy nie odzwierciedla w pełni zapisów proponowanego programu lekowego. Jednocześnie trudno o wskazanie konsekwencji, jakie może to mieć dla wyników analizy ekonomicznej.

Jak wskazano powyżej, w swoim modelu wnioskodawca w celu określenia prawdopodobieństwa przerwania leczenia po 12 tygodniach z powodu nieuzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie w odniesieniu do zajęcia stawów obwodowych (i po odrzuceniu oceny odpowiedzi wg kryteriów BASDAI z powodów opisanych powyżej) wykorzystał wyniki odpowiedzi wg kryteriów PsARC w 12, 14 i 16 tygodniu od rozpoczęcia leczenia uzyskane z wyszukanych w ramach analizy klinicznej badań. Rzeczywiście, jak

twierdzi wnioskodawca, kryteria adekwatnej odpowiedzi na leczenie w odniesieniu do zajęcia stawów obwodowych określone przez proponowany program lekowy są najbardziej zbliżone właśnie do kryteriów PsARC ocenianych w badaniach nad lekami biologicznymi w leczeniu ŁZS, jakkolwiek należy mieć na uwadze pewne niespójności obu. Zapisy programu wskazują bowiem, że musi wystąpić „zmniejszenie o przynajmniej 30% liczby bolesnych lub obrzękniętych stawów oraz zmniejszenie w skali Likerta o przynajmniej jedną jednostkę aktywności choroby według chorego, jak i lekarza”, w czasie gdy wg kryteriów PsARC uznaje się, że pacjent odpowiada na leczenie, gdy w przynajmniej w 2 z 4 następujących kryteriów zaobserwowana zostanie poprawa (w tym co najmniej jedno z nich musi być związane z bolesnością lub opuchlizną stawów) oraz w żadnym nie zostanie stwierdzone pogorszenie: bolesność stawów (30% poprawa), opuchlizna stawów (30% poprawa), ogólna ocena lekarza (jedna jednostka na skali Likerta), ogólna ocena pacjenta (jedna jednostka na skali Likerta).

Podobna sytuacja ma miejsce w modelu w odniesieniu do prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu uzyskania małej aktywności choroby trwającej 6 miesięcy – w celu jej określenia wnioskodawca sięgnął po wyniki odpowiedzi wg kryteriów ACR50 w 24 tygodniu od rozpoczęcia leczenia uzyskane z wyszukanych w ramach analizy klinicznej badań i podobnie, kryteria małej aktywności choroby w odniesieniu do zajęcia stawów obwodowych określone przez proponowany program lekowy są najbardziej zbliżone właśnie do kryteriów ACR50 ocenianych w badaniach nad lekami biologicznymi w leczeniu ŁZS. Jakkolwiek i w tym przypadku należy pamiętać o pewnych niespójnościach obu – kryteria określone przez przedmiotowy program są bardziej ogólne, mówią bowiem o „50% zmniejszeniu czterech mierzonych parametrów (liczby bolesnych, obrzękniętych stawów, aktywności choroby według chorego i lekarza)”, w czasie gdy kryteria ACR są bardziej złożone i biorą pod uwagę:

- liczbę bolesnych stawów,
- liczbę obrzękniętych stawów,
- przynajmniej 3 spośród następujących wskaźników:
 - ocena aktywności choroby przez lekarza (np. za pomocą skali VAS),
 - ocena aktywności choroby przez chorego (np. za pomocą skali VAS),
 - ocena dolegliwości bólowych przez chorego (np. za pomocą skali VAS),
 - ocena upośledzenia fizycznego przez chorego (za pomocą kwestionariusza HAQ),
 - wartość wskaźników zapalenia (OB i CRP),
 - wyniki uzyskane przy pomocy technik radiograficznych o ile badanie trwało dłużej niż rok,

przy czym poprawa o przynajmniej 50% w kryteriach związanych z bolesnością i obrzękiem stawów oraz przynajmniej 3 kolejnych kryteriach oznacza poprawę wg kryteriów ACR50. Warto również zauważyć, że w przedmiotowym programie mowa o 50%, a nie o przynajmniej 50% poprawie w powyższym zakresie, jakkolwiek najprawdopodobniej jest to błąd edytorski, trudno bowiem przyjąć, aby z programu odchodzili pacjenci z małą aktywnością choroby tylko i wyłącznie na poziomie 50% poprawy, a nie wyższej.

Pewne zastrzeżenia budzi jednocześnie zastosowanie w modelu wyników odpowiedzi wg kryteriów ACR50 z tylko jednego punktu czasowego – z 24 tygodnia badań – w czasie gdy proponowany program lekowy wskazuje, że odchodzi z niego pacjent z małą aktywnością choroby utrzymująca się nieprzerwanie przez okres 6 miesięcy, zatem w czasie trzech kolejnych wizyt monitorujących. Wnioskodawca nie poddał analizie wyników ACR50 z wcześniejszego – 12 tygodnia – punktu czasowego, które były w badaniach dostępne. Z kolei zdaniem analityków Agencji niezasadnie, w kontekście właśnie takich zapisów przedmiotowego programu, wnioskodawca założył, że jedynie u tych pacjentów, u których zaobserwowano odpowiedź wg kryteriów PsARC w 12 tygodniu może wystąpić odpowiedź ACR50 w 24 tygodniu. Prawidłowe założenie powinno zostać sformułowane tak, że jedynie u tych pacjentów, u których zaobserwowano odpowiedź wg kryteriów ACR50 w 12 tygodniu, może wystąpić odpowiedź ACR50 w 24 tygodniu. Dalsze szacowania należałoby z kolei przeprowadzić na zasadzie ekstrapolacji.

Dodatkowo zauważyć należy, że wartości prawdopodobieństwa przerwania leczenia z powodu uzyskania małej aktywności choroby trwającej 6 miesięcy oszacowane na podstawie wyników badań z 24 tygodnia wnioskodawca zastosował w modelu w 36 tygodniu od rozpoczęcia terapii biologicznej, co jest pewnym uproszczeniem. Chociaż nie opisał tego odpowiednio, taki zabieg najprawdopodobniej wynikał z faktu, że wg programu pacjent, który uzyskał małą aktywność choroby, najwcześniej może z niego odejść po 9 miesiącach, czyli w przybliżeniu właśnie po 36 tygodniach, a nie po 6 miesiącach, czyli w przybliżeniu po 24 tygodniach. Jakkolwiek, zasadniejszym byłoby uwzględnienie w modelu w 36 tygodniu prawdopodobieństwa odpowiadającego ekstrapolacji danych przeprowadzonej na podstawie wyników ACR50 z 12 i 24 tygodnia badań.

Jednocześnie bez uzasadnienia wnioskodawca wprowadził do modelu dla 48 tygodnia wartość prawdopodobieństwa przerwania leczenia z powodu uzyskania małej aktywności choroby trwającej 6 miesięcy oszacowane na podstawie wyników badań z 24 tygodnia – fazy równoległe zidentyfikowanych w

ramach analizy klinicznej badań trwały maksymalnie 24 tygodnie, trudno również o jednoznaczne konkluzje, że między 12 a 24 tygodniem trwania tych badań we wszystkich z nich dochodziło do stałego wzrostu skuteczności leczenia biologicznego w zakresie odpowiedzi wg kryteriów ARC50, czego konsekwencją mogłaby być taka ekstrapolacja danych do końca horyzontu czasowego analizy, jaką zastosował wnioskodawca. Zasadniejsza byłaby w tym miejscu również ekstrapolacja danych przeprowadzona na podstawie wyników ACR50 z 12 i 24 tygodnia badań.

Dodatkowo, proponowany program lekowy stwierdza, że odejść z niego powinien pacjent, u którego doszło do utraty adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzonej w trakcie kolejnych wizyt monitorujących. Wg wnioskodawcy ze względu na brak stosowanych danych w zidentyfikowanych w ramach analizy klinicznej badaniach, stosunkowo krótki horyzont analizy oraz fakt, że pomiędzy 12 a 24 tygodniem leczenia obserwuje się wzrost, a nie spadek odpowiedzi na leczenie, kryterium powyższe nie ma odzwierciedlenia w modelu, a jakoby „zastępczo” stosowany jest parametr rezygnacji z leczenia z innych przyczyn, którego wartość przyjęto za analizą ekonomiczną NICE 2011, oceniającą zastosowanie adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu w leczeniu ŁZS. Domyślnie można przyjąć, bo nie zostało to wprost przez wnioskodawcę opisane, że parametr rezygnacji z leczenia z innych przyczyn obejmuje też inne niż wynikające ze skuteczności powody, dla których pacjenci mogą odejść z programu, np. w związku z wystąpieniem pewnych działań niepożądanych, które są wymienione w treści proponowanego programu lekowego, czy przeciwwskazań do stosowania terapii biologicznych.

Rzeczywiście, w zidentyfikowanych w ramach analizy klinicznej badaniach nie analizowano takiego punktu końcowego, jak utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie lub utrata odpowiedzi na leczenie wg kryteriów PsARC. Jakkolwiek, nie do końca prawdziwe jest twierdzenie wnioskodawcy, że pomiędzy 12 a 24 tygodniem leczenia w analizowanych badaniach dochodziło do wzrostu skuteczności leczenia – w odniesieniu do kryteriów odpowiedzi wg PsARC, które stosowane były, jak wskazano powyżej, do określenia prawdopodobieństwa przerwania leczenia z powodu braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie w 12 tygodniu, tylko w badaniu nad certolizumabem dochodziło do wzrostu odsetka pacjentów w grupie badanej między oboma punktami czasowymi, w przypadku pozostałych leków biologicznych następował spadek. Wnioskodawca nie poddał jednak tego zjawiska analizie, co oprócz dostarczenia odpowiednich danych wprost z badań, ewentualnie umożliwiłoby ich ekstrapolację do końca horyzontu czasowego analizy.

Inne

W analizie podstawowej wnioskodawca przyjął średnią masę ciała pacjentów na poziomie 70 kg powołując się na decyzję MZ nr RN14033746/05/15 z dnia 08.05.15. Wnioskodawca nie dostarczył przy tym tej decyzji, analitycy Agencji nie byli też w stanie jej zidentyfikować w zasobach Internetu. Jakkolwiek, waga ciała wyliczona jako średnia waga pacjentów uczestniczących w zidentyfikowanych w ramach analizy klinicznej badaniach, była testowana w analizie wrażliwości.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali model przedstawiony przez wnioskodawcę poprzez kontrolę poprawności formuł, prawidłowości wprowadzenia danych wejściowych oraz wprowadzenie wartości skrajnych i obserwowanie kierunku zmian. W powyższym zakresie nie stwierdzili błędów.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej odnaleziono błędy w wyliczeniu odsetka pacjentów, którzy przerywają leczenie po 12 tyg. z powodu braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie i następnie po 24 tyg. z powodu braku uzyskania małej aktywności choroby. Przy wyliczaniu OR dla odpowiedzi na leczenie PsARC w 12, 14 i 16 tyg. nie uwzględniono wyniku z badania RAPID-PsA dla certolizumabu w dawce 400 mg co 4 tyg., co nie jest zgodne z projektem programu lekowego, w którym jest możliwość podawania dwóch schematów dawkowania tego leku. W AE wnioskodawcy nie uzasadniono takiego postępowania. Odnaleziono także drobne błędy przy szacowaniu szansy odpowiedzi, a tym samym prawdopodobieństwa odpowiedzi ACR50 w 24 tyg. Niniejsze nieprawidłowości zmieniały w niewielkim stopniu wartości zastosowane w analizie podstawowej wnioskodawcy. W analizie wnioskodawcy oszacowano, że prawdopodobieństwo braku odpowiedzi PsARC wyniesie 0,283 (95% CI: 0,358; 0,218), a prawdopodobieństwo odpowiedzi ACR50 0,530 (95% CI: 0,386; 0,724), natomiast wg wyliczeń analityka Agencji powinno być: 0,288 (95% CI: 0,358; 0,218) i 0,532 (95% CI: 0,386; 0,724). Wpływało to jednak nieznacznie na uzyskane wyniki (spadek kosztów inkrementalnych o 0,06% do wzrostu o 2,14% w zależności od porównania i uwzględniania bądź nieuwzględnienia RSS) – szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 34. Korekta w wyliczeniu odsetka pacjentów, którzy przerywają leczenie po 12 tyg. z powodu braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie i po 24 tyg. z powodu braku uzyskania małej aktywności choroby – obliczenia wnioskodawcy vs obliczenia analityków Agencji.

	certolizumab (zł) bez RSS vs				certolizumab (zł) z RSS vs			
	adalimumab	etanercept	infliksymab	golimumab	adalimumab	etanercept	infliksymab	golimumab
Analiza podst. wnioskodawcy	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Analiza podst. – obliczenia Agencji	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Zmiana %	-0,06	-0,17	-0,53	-0,30	-0,88	-1,25	2,14	1,46

W przypadkach innych szacowań nie stwierdzono większych błędów, niekiedy stwierdzano błędy edytorskie polegające na niewłaściwym przeniesieniu danych z modelu do wersji papierowej analizy, bez wpływu na wnioski końcowe.

W odniesieniu do oceny wiarygodności zewnętrznej analizy ekonomicznej, wnioskodawca poinformował o przeprowadzeniu przeglądu systematycznego (w bazach Medline, Embase oraz Cochrane Library) opublikowanych analiz ekonomicznych w rozważanym problemie zdrowotnym. Wyszukał jeden abstrakt konferencyjny Codreanu 2014, w którym przedstawiono analizę wykonaną techniką kosztów-użyteczności na temat leczenia certolizumabem w porównaniu do etanerceptu i adalimumabu pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, spondyloartropatią osiową i łuszczykowym zapaleniem stawów. Doniesienie powyższe odznacza się niewielką wiarygodnością (abstrakt), jakkolwiek jest sugestią, że przeprowadzenie analizy techniką wskazywaną przez analityków Agencji jako najwłaściwszą dla rozważanego problemu, jest możliwe.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili szacowania kontrolne oraz aktualizujące, które opisane zostały powyżej.

5.4. Komentarz Agencji

Podstawowym zastrzeżeniem analityków Agencji jest niezastosowanie w ocenie ekonomicznej wnioskodawcy techniki kosztów-użyteczności, która ze względu na wyniki analizy klinicznej byłaby najwłaściwsza dla rozpatrywanego problemu z metodologicznego punktu widzenia. Z kolei dostarczona analiza minimalizacji kosztów odznacza się pewnymi uproszczeniami, a niekiedy założeniami nieodzwoiercedlającymi zapisów proponowanego programu lekowego. Konsekwencją tego jest ograniczona wiarygodność uzyskanych wyników w kontekście rozpatrywanego problemu decyzyjnego.

6. 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.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy była ocena wpływu na system opieki zdrowotnej stosowania certolizumabu, golimumabu, adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu w terapii dorosłych z aktywną i postępującą postacią łuszczycowego zapalenia stawów.

Analiza została wykonana z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w dwuletnim horyzoncie czasowym w okresie 07.2016-06.2018 r.

Certolizumab miałby być wydawany bezpłatnie i miałby się znaleźć w istniejącej grupie limitowej (1104.0, Certolizumab pegol).

Autorzy AWB wnioskodawcy przedstawili oprócz analizy podstawowej również analizę wariantów skrajnych w której testowano: przyrost liczby pacjentów aktywnie leczonych w programie ŁZS, liczbę pacjentów kwalifikowanych miesięcznie do programu ŁZS, odsetek pacjentów przerywających udział w programie oraz sposób podania infliksymabu (szczegółowe dane podano w tabeli 37).

Zgodnie z założeniem wnioskodawcy opartym na danych dotyczących wszystkich programów lekowych leczenia biologicznego odsetek aktywnie leczonych pacjentów spośród włączonych do programu będzie wynosił 60,6 % (Protokół Nr 70 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych dnia 26 listopada 2014 roku).

Założenia scenariuszy obecnych oraz nowych zostały przedstawione w tabeli 37.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Liczebność populacji kwalifikującej się do objęcia programem „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)” zostało oparte na analizie danych pochodzących z rejestru chorób reumatycznych za okres 05.2012-07.2015, dotyczących liczby pacjentów leczonych w programach lekowych chorób reumatycznych, ze szczególnym uwzględnieniem obecnie obowiązującego programu lekowego: „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”. Autorzy AWB wnioskodawcy przyjęli, że liczba pacjentów w programie zwiększa się liniowo w czasie.

[redacted], a z RSS na podstawie danych wnioskodawcy. Koszty substancji czynnych dla komparatorów, szacowane na podstawie komunikatu DGL za okres styczeń-maj 2015 oraz koszty ich podania, szacowane na podstawie Zarządzenia nr 48/2015/DGL.

Średnia masa ciała pacjentów została przyjęta na 70 kg na podstawie Decyzji nr RN14033746/05/15, do której Agencja nie miała dostępu. Dawkowanie leków zostało określone następująco: adalimumab – 40 mg co 2 tygodnie, etanercept – 50 mg co tydzień, golimumab – 50 mg raz na miesiąc, tego samego dnia miesiąca, infliksymab – 5 mg/kg m.c. co 8 tygodni (po dawce początkowej w tym samym wymiarze podanej w tygodniach 0, 2 i 6), certolizumab pegol – dawka nasycająca: 400 mg podane w tygodniach 0, 2 i 4 oraz dawka podtrzymująca: 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie, zgodnie z wnioskowanym programem lekowym.

Założenia scenariuszy w AWB wnioskodawcy zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 35. Założenia scenariuszy w AWB wnioskodawcy

Zmienna	Scenariusze obecne			Scenariusze nowe		
	najbardziej prawdopodobny	minimalny	maksymalny	najbardziej prawdopodobny	minimalny	maksymalny
Przyrost liczby pacjentów aktywnie leczonych w programie ŁZS (miesięcznie)	11	7	17	11	7	17
Liczba pacjentów kwalifikowanych miesięcznie do programu ŁZS (miesięcznie)	18	12	24	18	12	24
Odsetek pacjentów przerywających udział w programie (miesięcznie)	1,33 %	2,18 %	0,51 %	1,33 %	2,18 %	0,51 %
Podział rynku leków biologicznych – pacjenci włączeni do programu przed horyzontem analizy	ADA: 41 % CZP: 0 % ETA: 49 % IFX: 6 % GOL: 4 %					
Podział rynku leków biologicznych – pacjenci włączeni do programu w horyzoncie analizy (założenia wnioskodawcy)	ADA: 41 % CZP: 0 % ETA: 49 % IFX: 6 % GOL: 4 %		ADA: 23,5 % CZP: 23,5 % ETA: 23,5 % IFX: 6 % GOL: 23,5 %		ADA: 26 % CZP: 15,9 % ETA: 26 % IFX: 6 % GOL: 26 %	ADA: 23 % CZP: 27,5 % ETA: 27,5 % IFX: 6 % GOL: 15,9 %
Sposób podania CZP, ADA, ETA, GOL	1 podanie w warunkach ambulatoryjnych, a kolejne samodzielnie przez pacjenta					
Sposób podania INF	wszystkie podania w ramach hospitalizacji jednodniowej	1 podanie w ramach hospitalizacji jednodniowej, kolejne ambulatoryjne	wszystkie podania w ramach hospitalizacji jednodniowej	wszystkie podania w ramach hospitalizacji jednodniowej	1 podanie w ramach hospitalizacji jednodniowej, kolejne ambulatoryjne	wszystkie podania w ramach hospitalizacji jednodniowej

W scenariuszu minimalnym założono, że:

- udział certolizumabu jest na poziomie sprzedaży golimumabu w rynku pacjentów włączonych do programu w okresie od stycznia do grudnia 2014 roku. W scenariuszu założono, że pozostałe leki (adalimumab, etanercept i golimumab) dzielą pozostały rynek równo między siebie (niezależnie od linii leczenia),
- liczebność populacji leczonej odpowiada minimalnym szacunkom (12 pacjentów kwalifikowanych miesięcznie do programu ŁZS).

W scenariuszu maksymalnym założono, że:

- udział golimumabu w grupie nowych pacjentów pozostaje na tym samym poziomie co w okresie od stycznia do grudnia 2014 roku, a udział certolizumabu odpowiada udziałowi etanerceptu, który jest wyższy od udziału adalimumabu proporcjonalnie do obecnej sytuacji na rynku,
- liczebność populacji leczonej odpowiada maksymalnym szacunkom (24 pacjentów kwalifikowanych miesięcznie do programu ŁZS).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	1054	1186

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	47	87

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Adalimumab	21 802 633 zł	24 703 024 zł	21 802 633 zł	24 703 024 zł
koszt leku	21 800 256 zł	24 696 717 zł	21 800 256 zł	24 696 717 zł
koszt podania leczenia	2 377 zł	6 307 zł	2 377 zł	6 307 zł
Certolizumab pegol	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł
koszt leku	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł
koszt podania leczenia	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł
Etanercept	23 998 594 zł	27 191 454 zł	23 998 594 zł	27 191 454 zł
koszt leku	23 995 754 zł	27 183 917 zł	23 995 754 zł	27 183 917 zł
koszt podania leczenia	2 841 zł	7 537 zł	2 841 zł	7 537 zł
Infliksymab	1 977 726 zł	2 291 531 zł	1 977 726 zł	2 291 531 zł
koszt leku	1 793 262 zł	2 077 798 zł	1 793 262 zł	2 077 798 zł
koszt podania leczenia	184 464 zł	213 733 zł	184 464 zł	213 733 zł
Golimumab	1 652 659 zł	1 872 590 zł	1 652 659 zł	1 872 590 zł
koszt leku	1 652 427 zł	1 871 975 zł	1 652 427 zł	1 871 975 zł
koszt podania leczenia	232 zł	615 zł	232 zł	615 zł
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Adalimumab	20 757 508 zł	21 929 741 zł	20 757 508 zł	21 929 741 zł
koszt leku	20 756 146 zł	21 926 126 zł	20 756 146 zł	21 926 126 zł
koszt podania leczenia	1 362 zł	3 615 zł	1 362 zł	3 615 zł
Certolizumab pegol				
koszt leku				
koszt podania leczenia	1 362 zł	3 615 zł	1 362 zł	3 615 zł
Etanercept	22 595 887 zł	23 469 311 zł	22 595 887 zł	23 469 311 zł
koszt leku	22 594 525 zł	23 465 696 zł	22 594 525 zł	23 465 696 zł
koszt podania leczenia	1 362 zł	3 615 zł	1 362 zł	3 615 zł
Infliksymab	1 977 726 zł	2 291 531 zł	1 977 726 zł	2 291 531 zł
koszt leku	1 793 262 zł	2 077 798 zł	1 793 262 zł	2 077 798 zł
koszt podania leczenia	184 464 zł	213 733 zł	184 464 zł	213 733 zł
Golimumab	2 557 705 zł	4 274 167 zł	2 557 705 zł	4 274 167 zł
koszt leku	2 556 343 zł	4 270 552 zł	2 556 343 zł	4 270 552 zł
koszt podania leczenia	1 362 zł	3 615 zł	1 362 zł	3 615 zł
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Adalimumab	-1 045 125 zł	-2 773 283 zł	-1 045 125 zł	-2 773 283 zł
koszt leku	-1 044 111 zł	-2 770 591 zł	-1 044 111 zł	-2 770 591 zł
koszt podania leczenia	-1 014 zł	-2 692 zł	-1 014 zł	-2 692 zł
Certolizumab pegol				
koszt leku				
koszt podania leczenia	1 362 zł	3 615 zł	1 362 zł	3 615 zł
Etanercept	-1 402 707 zł	-3 722 143 zł	-1 402 707 zł	-3 722 143 zł
koszt leku	-1 401 229 zł	-3 718 221 zł	-1 401 229 zł	-3 718 221 zł
koszt podania leczenia	-1 478 zł	-3 923 zł	-1 478 zł	-3 923 zł
Infliksymab	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł
koszt leku	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł
koszt podania leczenia	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł
Golimumab	905 046 zł	2 401 577 zł	905 046 zł	2 401 577 zł
koszt leku	903 915 zł	2 398 577 zł	903 915 zł	2 398 577 zł
koszt podania leczenia	1 130 zł	3 000 zł	1 130 zł	3 000 zł

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty sumaryczne				

Zgodnie z wynikami AWB wnioskodawcy objęcie refundacją produktu Cimzia będzie wiązało się z oszczędnościami NFZ w wysokości [] zł w I roku refundacji i [] zł w II roku refundacji bez uwzględnienia RSS oraz [] zł w I roku i [] zł w II roku z uwzględnieniem RSS dla certolizumabu. Oszczędności w wariantcie z RSS wynikają z przejmowania rynku leków droższych (adalimumabu i etanerceptu) przez leki tańsze (golimumab i certolizumab), a w przypadku wariantu bez RSS droższych adalimumabu i etanerceptu przez tańszy golimumab.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 38. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Za niewystarczający należy uznać opis na jakiej podstawie uznano, że odsetek pacjentów leczonych aktywnie w programie lekowym w ŁZS, będzie taki sam jak w przypadku wszystkich łącznie programów lekowych leczenia biologicznego.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	NIE	Wnioskodawca nie wskazał dlaczego wybrano 2-letni horyzont czasowy.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Za niewystarczający należy uznać opis założeń dotyczących zmian w analizowanym rynku leków. Jak wskazali autorzy AWB wnioskodawcy założenia te miały charakter arbitralny.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	W AKL oraz AE jednym z komparatorów jest infliksymab, podczas gdy w AWB założono brak wpływu wprowadzenia refundacji certolizumabu pegol na udział w rynku infl ksymbabu. Argumentowano to niskim udziałem infliksymbabu w rynku mającemu wynikać ze sposobu podania tego leku.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Założenia odnośnie liczebności populacji docelowej są zgodne z danymi udostępnionymi przez NFZ. Należy jednak zauważyć, że założenie odnośnie aktualnej sprzedaży komparatorów dość mocno odbiegają od podziału rynku wynikającego z danych NFZ. Szczegóły zostały zaprezentowane w rozdziale 6.3.1.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Zapotrzebowanie obliczone na podstawie modelu różni się od zadeklarowanych we wniosku dostaw (jest wyższe w roku 1 i niższe w roku 2).
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek wydawany bezpłatnie w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	Nie dotyczy	Lek znajduje się już w grupie limitowej 1104.0 Certolizumab pegol
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Autorzy AWB wnioskodawcy przeprowadzili analizę wariantów skrajnych.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Model jest skonstruowany prawidłowo, a dane kosztowe są aktualne.

Zgodnie z założeniem wnioskodawcy opartym na wszystkich programach lekowych leczenia biologicznego odsetek aktywnie leczonych pacjentów spośród włączonych do programu będzie wynosił 60,6 %

Rzeczywista wartość tego odsetka jest jednak trudna do przewidzenia. Jeden z ekspertów wskazał na około 10-15 %, jednakże brak danych, a inny na 70-80 %.

W scenariuszu najbardziej prawdopodobnym autorzy AWB wnioskodawcy założyli udział w rynku pacjentów włączanych w horyzoncie analizy na obecnym poziomie w przypadku infliksymabu, to znaczy 6 % oraz podział pozostałej części rynku w równym stopniu pomiędzy pozostałe substancje czynne. Wątpliwości budzą oba założenia. Od 2013 roku zanotowano, zgodnie z danymi NFZ, wzrost udziału w rynku infliksymabu z 5 % do 4 %, co wskazuje na ograniczenie pierwszego założenia, jednak ze względu na nieznaczny spadek, ograniczenie to nie jest poważne. Jako założenie obarczone znacznie większą niepewnością należy wskazać równy podział rynku między pozostałe substancje czynne. Wzrost udziału golimumabu z 4 % w scenariuszu aktualnym do 23,5 % w scenariuszu nowym wydaje się wątpliwy.

Pewne wątpliwości budzą założenia aktualnego podziału rynku między komparatorami, które zdecydowanie odbiegają od danych NFZ za okres 2013-02.2016.

Tabela 39. Porównanie podziału rynku według założeń wnioskodawcy i danych NFZ

Substancja czynna	Założenia wnioskodawcy	Dane NFZ			
		2013	2014	2015	2016
Adalimumab	41 %	71%	66%	61%	59%
Certolizumab	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Etanercept	49 %	23%	24%	22%	23%
Golimumab	6 %	0%	5%	13%	14%
Infliksymab	4 %	5%	5%	4%	4%

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 40. Wyniki analiz wrażliwości

Scenariusz	Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Minimalny	Koszty inkrementalne				
	Adalimumab	-626 233 zł	-1 591 729 zł	-626 233 zł	-1 591 729 zł
	koszt leku	-625 625 zł	-1 590 184 zł	-625 625 zł	-1 590 184 zł
	koszt podania leczenia	-608 zł	-1 545 zł	-608 zł	-1 545 zł
	Certolizumab pegol				
	koszt leku				
	koszt podania leczenia	646 zł	1 642 zł	646 zł	1 642 zł
	Etanercept	-885 073 zł	-2 249 636 zł	-885 073 zł	-2 249 636 zł
	koszt leku	-884 141 zł	-2 247 266 zł	-884 141 zł	-2 247 266 zł
	koszt podania leczenia	-933 zł	-2 371 zł	-933 zł	-2 371 zł
	Infliksymab	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł
	koszt leku	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł
	koszt podania leczenia	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł
	Golimumab	716 258 zł	1 820 550 zł	716 258 zł	1 820 550 zł
	koszt leku	715 363 zł	1 818 276 zł	715 363 zł	1 818 276 zł
	koszt podania leczenia	895 zł	2 274 zł	895 zł	2 274 zł
	Koszty sumaryczne				
Maksymalny	Koszty inkrementalne				
	Adalimumab	-1 535 055 zł	-4 251 196 zł	-1 535 055 zł	-4 251 196 zł
	koszt leku	-1 533 565 zł	-4 247 070 zł	-1 533 565 zł	-4 247 070 zł
	koszt podania leczenia	-1 490 zł	-4 127 zł	-1 490 zł	-4 127 zł
	Certolizumab pegol				
	koszt leku				
	koszt podania leczenia	2 283 zł	6 323 zł	2 283 zł	6 323 zł

Scenariusz	Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
		I rok	II rok	I rok	II rok
	Etanercept	-1 689 791 zł	-4 679 722 zł	-1 689 791 zł	-4 679 722 zł
	koszt leku	-1 688 010 zł	-4 674 791 zł	-1 688 010 zł	-4 674 791 zł
	koszt podania leczenia	-1 781 zł	-4 932 zł	-1 781 zł	-4 932 zł
	Infl ksymbab	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł
	koszt leku	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł
	koszt podania leczenia	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł
	Golimumab	790 716 zł	2 189 815 zł	790 716 zł	2 189 815 zł
	koszt leku	789 728 zł	2 187 080 zł	789 728 zł	2 187 080 zł
	koszt podania leczenia	988 zł	2 735 zł	988 zł	2 735 zł
	Koszty sumaryczne				

Zgodnie ze wariantem minimalnym refundacja produktu Cimzia będzie wiązała się z oszczędnościami NFZ w wysokości 72 676 zł w I roku refundacji i 184 723 zł w II roku refundacji bez uwzględnienia RSS oraz [] zł w I roku i [] zł w II roku z uwzględnieniem RSS dla tego produktu, natomiast w wariantcie maksymalnym z dodatkowymi kosztami w wysokości 119 074 zł w I roku refundacji i 329 765 zł w II roku refundacji bez uwzględnienia RSS oraz oszczędnościami w wysokości [] zł w I roku i [] zł w II roku refundacji z uwzględnieniem RSS dla tego produktu.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na niepewne założenie dotyczące przejmowania rynku adalimumabu i etanerceptu przez golimumab, Agencja przeprowadziła obliczenia własne na podstawie scenariusza podstawowego wnioskodawcy przy pozostawieniu udziałów w rynku pacjentów rozpoczynających leczenie w horyzoncie analizy infliksymabu i golimumabu na tym samym poziomie (odpowiednio 6 % i 4 %) i przyjęciu równego podziału (30 %) dla pozostałych leków (adalimumabu, certolizumabu pegol i etanerceptu). Wyniki tej analizy zostały przedstawione poniżej.

Tabela 41. Wyniki obliczeń własnych Agencji

Scenariusz	Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
		I rok	II rok	I rok	II rok
	Koszty inkrementalne				
	Adalimumab	-656 936 zł	-1 743 207 zł	-656 936 zł	-1 743 207 zł
	koszt leku	-656 298 zł	-1 741 515 zł	-656 298 zł	-1 741 515 zł
	koszt podania leczenia	-638 zł	-1 692 zł	-638 zł	-1 692 zł
	Certolizumab pegol				
	koszt leku				
	koszt podania leczenia	1 739 zł	4 615 zł	1 739 zł	4 615 zł
	Etanercept	-1 045 155 zł	-2 773 362 zł	-1 045 155 zł	-2 773 362 zł
	koszt leku	-1 044 053 zł	-2 770 439 zł	-1 044 053 zł	-2 770 439 zł
	koszt podania leczenia	-1 101 zł	-2 923 zł	-1 101 zł	-2 923 zł
	Infl ksymbab	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł
	koszt leku	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł
	koszt podania leczenia	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł
	Golimumab	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł
	koszt leku	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł
	koszt podania leczenia	0 zł	0 zł	0 zł	0 zł
	Koszty sumaryczne				

Zgodnie z wynikami obliczeń własnych Agencji objęcie refundacją produktu Cimzia będzie wiązało się z dodatkowymi kosztami NFZ w wysokości [] zł w I roku refundacji i [] zł w II roku refundacji bez uwzględnienia RSS oraz oszczędnościami w wysokości [] zł w I roku i [] zł w II roku z uwzględnieniem RSS dla produktu Cimzia.

6.4. **Komentarz Agencji**

Zgodnie z wynikami AWB wnioskodawcy objęcie refundacją produktu Cimzia będzie wiązało się z oszczędnościami z perspektywy NFZ. Oszczędności w wariantcie z RSS wynikają z przejmowania rynku leków droższych (adalimumabu i etanerceptu) przez leki tańsze (golimumab i certolizumab), a w przypadku wariantu bez RSS droższych adalimumabu i etanerceptu przez tańszy golimumab.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wyniki analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do świadczeń ze środków publicznych, przedstawionej przez wnioskodawcę we wszystkich wariantach z uwzględnieniem instrumentu podziału ryzyka nie wykazały wzrostu kosztów refundacji (z budżetu na refundację leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych), w związku z czym, wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej. Należy jednak zauważyć, że w wariantcie maksymalnym bez uwzględnienia RSS analiza wpływu na budżet wykazała wzrost kosztów.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Wnioskowany projekt programu lekowego stanowi rozszerzenie aktualnie obowiązującego programu „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”. Jego rozszerzenie polega na dodaniu w opcjach terapeutycznych możliwości stosowania certolizumabu pegol.

Uwagi wg ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję

Opinia [REDACTED]

„Program terapeutyczny ŁZS (M07.1, M07.2, M07.3) koresponduje z aktualnymi zleceniami EULAR zakres badań podczas kwalifikacji i w ramach monitorowania skuteczności i/lub bezpieczeństwa leczenia nie budzi zastrzeżeń”.

Opinia [REDACTED]

„Bardzo niejednoznaczne jest sformułowanie na str. 6/7, które w punkcie 4 podpunkcie 2 określa, iż leczenie należy odstawić po 9-12 miesiącach terapii inhibitorami TNF i uzyskaniu przez chorego małej aktywności chorobowej utrzymującej się nieprzerwanie przez okres 6 miesięcy. Jest to niesprecyzowane, czy w takim razie jeżeli chory osiągnął małą aktywność w 9 miesiącu to może być leczony jeszcze 6 miesięcy czy też tylko 3 miesiące bo przekroczy okres 12 miesięcy leczenia. Ponadto jest to bardzo nierównomierne traktowanie chorych w porównaniu do chorych na RZS, gdzie PL daje możliwość terapii przez okres 12 miesięcy.

Generalnie należy wspomnieć, iż nie ma rekomendacji leczenia, które by zalecały odstawienie inhibitora TNF w przypadku jego skuteczności – jest to rozwiązanie bardzo kontrowersyjne – sztywne ustawienie maksymalnego czasu leczenia 9-12 miesięcy czy nawet dłużej. Lepiej dać możliwość wydłużenia terapii w decyzji Komitetu Koordynacyjnego.

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 nawrót 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.

Na ten temat Hiszpańskie Towarzystwo Reumatologiczne wydało zalecenia, których referencje podają na końcu mojej opinii.

Co do zasadności wykonywania badań można zrezygnować jako obligatoryjnego badania u kobiet badania ginekologicznego lub mammograficznego lub USG piersi, a w badaniach kontrolnych wystarczy CRP i morfologia krwi bez konieczności obligatoryjnego wykonywania Aspat, Alat i OB. Natomiast w postaci osiowej ŁZS można postępować zgodnie z zasadami EULAR i kwalifikować po 2 nieskutecznych NLPZ w ciągu miesiąca.

Ponadto widzę potrzebę wyrażania okresu monitorowania i wyłączenia w tygodniach, a nie raz w tygodniach, a raz w miesiącach (9-12 miesięcy czy 6 miesięcy), a badania co 12 tygodni – to się potem „rozjeżdża”.

Przy kryteriach dermatologicznych jest opisane iż powinno być zajęcie 3 stawów – co to oznacza czy to ma być jednocześnie obrzęk i bolesność czy tylko obrzęk czy też obrzęk lub bolesność.

Jest też niekonsekwencja w zapisie w punkcie 3, gdzie pisze iż ma się (w punkcie 1 – zaostrzyć choroba o 30% we wszystkich wymienionych kryteriach – czy to oznacza iż w bolesnych i obrzękniętych, a jednocześnie pisze bolesnych lub obrzękniętych.

Niepotrzebne jest też sformułowanie iż w trakcie kolejnych wizyt monitorujących doszło do utraty adekwatnej odpowiedzi, bo to można różnie interpretować i oznaczać np. iż co kolejne 12 tygodni musi się stale obniżać o 30% liczba bolesnych lub obrzękniętych stawów i zmniejszać Likert o kolejną jednostkę wg chorego jak i lekarza co 12 tygodni. Wystarczy tutaj absolutnie sformułowanie co do osiągnięcia małej aktywności choroby (50% zmniejszenie parametrów) np. po 6 miesiącach.”

Opinia dr hab. Joanny Maj

„Nie mam uwag”.

Uwagi analityków Agencji

Rozbieżności między dostępnymi dowodami naukowymi, a projektem programu lekowego omówiono w roz. 4.1.3.2., 5.3.1., 5.3.2 niniejszej AWA.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Cimzia we wskazaniu łuszczycowe zapalenie stawów przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 25.05.2016 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Cimzia, certolizumab pegol. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych, w tym 3 z ograniczeniem do wprowadzenia RSS lub porównywalnych kosztów rocznych do najtańszego, refundowanego leku biologicznego. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wyniki badań wskazujących na skuteczność certolizumabu pegol. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 42. Rekomendacje refundacyjne dla leku Cimzia

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
AWMSG 2014	Certolizumab pegol (Cimzia) w skojarzeniu z metotreksatem w leczeniu aktywnego ŁZS u dorosłych, w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie preparatami modyfikującymi przebieg choroby	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.
CADTH 2015	ŁZS	CDEC rekomenduje objęcie refundacją certolizumabu pegol do użycia w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem w celu zmniejszenia objawów i oznak oraz zahamowania progresji uszkodzenia strukturalnego ocenianego przez RTG, u dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego aktywnym ŁZS, u których nie powiodło się leczenie jednym lub większą liczbą LMPCh, jeżeli spełnione są następujące warunki: włączenie na listę w sposób podobny do innych biologicznych LMPCh w leczeniu ŁZS, roczny koszt leczenia ŁZS certolizumabem pegol nie powinien przekroczyć rocznego kosztu leczenia ŁZS najmniej kosztownym refundowanym biologicznym LMPCh. Jedno podwójnie zaślepione RCT (RAPID-PsA; N=409) przeprowadzone u pacjentów z aktywnym ŁZS wykazało, że leczenie certolizumabem pegol w dawce zarówno 200 mg co dwa tygodnie, jak i 400 mg co cztery tygodnie skutkuje statystycznie i klinicznie istotnym polepszeniem w częstości odpowiedzi ACR 20 po 12 tygodniach leczenia. Przy wnioskowanej cenie (664,51 \$ za 200 mg/ml w ampułkostrzykawce), roczny koszt CZP dla pacjentów o wadze 61 do 80 kg wynosi 19 271 \$ w pierwszym roku i 17 277 \$ w kolejnych latach, co stanowi więcej niż w przypadku golimumabu (+1 028 \$) i adalimumabu (+21 \$), ale mniej niż w przypadku etanerceptu (-1 048 \$), oryginalnego infl ksymbu (-12 231 \$), biopodobnego infliksymbu (-1 529 \$) oraz ustekinumabu (-3 695 \$) w pierwszym roku leczenia na podstawie publicznie dostępnych cen.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2014	„Cimzia, w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazana w leczeniu aktywnego ŁZS u dorosłych, kiedy odpowiedź na leczenie LMPCh jest nieadekwatna.	Komisja rekomenduje wpisanie CIMZIA 200 mg w iniekcji podskórnej do sporządzania roztworu na listę leków refundowanych przez narodowego ubezpieczyciela (pudełko 2 ampułko-strzykawk szklanych) oraz na listę leków dopuszczonych do stosowania przez społeczność (pudełko 2 ampułko-strzykawk szklanych i pudełko 2 ampułko-strzykawk 1 ml z osłoną igły) we wskazaniu i dawkach zgodnych z pozwoleniem. Proponowana stawka refundacji: 30 %. Opakowanie: dostosowane do wymagań na receptie w zależności od wskazania, dawkowania i długości leczenia. Specyficzne prośby związane z refundacją: Komitet powtarza, że Cimzia ma status leku wyjątkowego. Prośba o dane: Komitet pragnie mieć dostęp do końcowych danych z badania PsA001, dla których końcowy raport jest przewidziany na czerwiec 2015*.
PBAC 2014	Leczenie ŁZS	PBAC zaleca wpisanie na listę certolizumabu w leczeniu ŁZS na podstawie minimalizacji kosztów w stosunku do adalimumabu w cenie zaproponowanej przez wniosek. Równo efektywnymi dawkami są CZP 400 mg w tygodniach 0, 2, 4, a następnie 200 mg co dwa tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie oraz ADA 40 mg co 2 tygodnie.
SMC 2014	Certolizumab pegol w skojarzeniu z metotreksatem w leczeniu aktywnego ŁZS u dorosłych, kiedy odpowiedź na wcześniejsze leczenie LMPCh była nieadekwatna. 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 próg kosztowej efektywności terapii. SMC zaleca refundację certolizumabu pegol jedynie w ramach PAS lub przy uzyskaniu takiej samej lub niższej ceny leku. W badaniu 3 fazy, randomizowanym, kontrolowanym placebo u pacjentów z aktywnym ŁZS istotnie więcej pacjentów, którzy otrzymali certolizumab pegol osiągnęło co najmniej 20 % odpowiedź kryteriach ACR w 12 tygodniu w porównaniu do tych, którzy otrzymali placebo.

* zgodnie z wersją angielską dokumentu w drugiej połowie 2016 roku

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 43. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

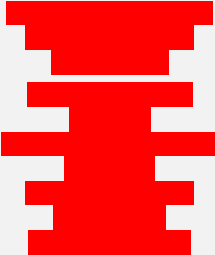
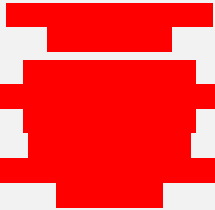
Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100 %	brak	nie
Belgia	100 %	brak	nie
Bułgaria	100 %	brak	nie
Chorwacja	Brak danych		
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	nie
Czechy	100 %	Lek przepisywany w ośrodkach	nie
Dania	100 %	Wymagane jest potwierdzenie leczenia przez lekarza specjalistę	nie
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	nie
Finlandia	100 %	Jest wymagane potwierdzenia leczenia przez specjalistę i zgoda narodowego ubezpieczyciela	nie
Francja	100 %	Brak	nie
Grecja	100 %	Brak	nie
Hiszpania	częściowa	Refundacja na poziomie narodowym	nie
Holandia	100 %	brak	nie
Irlandia	100 %	brak	nie
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	nie
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	nie
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	nie
Luksemburg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	nie
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	nie
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	nie
Niemcy	100 %	brak	nie
Norwegia	100 %	Wymagane jest potwierdzenie leczenia przez lekarza specjalistę	nie
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	nie
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	nie
Słowacja	100 %	brak	nie
Słowenia	100 %	brak	nie
Szwajcaria	100 %	brak	nie
Szwecja	100 %	brak	nie
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	nie
Wielka Brytania	częściowa	brak	Tak, schemat PAS opublikowany na stronach NICE
Włochy	100 %	brak	nie

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Cimzia jest finansowany w 19 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. W 1 kraju stosowane są instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 44. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
	<p>„Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) przewlekłą zapalną chorobą stawów, skóry lub paznokci i układu mięśniowo-szkieletowego. Jest chorobą heterogenną o różnych postaciach; z dominującym zajęciem stawów obwodowych, kręgosłupa, zapaleniem palców (doctylitis), lub zapaleniem przyczepów ścięgniastych (enthesitis), zmian skórnych lub paznokci oraz występowaniem objawów pozastawowych. U chorych na ŁZS istotnie częściej niż w populacji dochodzi do chorób układu sercowo-naczyniowego oraz zespołu metabolicznego. Leczenie ŁZS jest trudne, wielu chorych źle odpowiada na konwencjonalne leki modyfikujące przebieg choroby (cs LMPCh). Inhibitory TNF mają udokumentowaną skuteczność i tolerancję we wszystkich postaciach ŁZS. Poszerzenie możliwości wyboru inhibitora TNF, przez wprowadzenie do programu lekowego preparatu Cimzia, zwiększyły możliwości terapeutyczne lekarza dla osiągnięcia celu leczenia.”</p>	<p>„Nie dotyczy”</p>	<p>„Inhibitory TNF różnią się właściwościami farmakodynamicznymi ale również mechanizmem działania, co może mieć wpływ na odpowiedź terapeutyczną u chorych na ŁZS. Obserwuje się indywidualną odpowiedź na leczenie inhibitorami TNF u chorych na ŁZS w zależności od postaci choroby. I tak np.: jedni chorzy odpowiadają lepiej na dany inhibitor TNF inni zaś na inny. Dotyczy to obserwowanej rozbieżności w odpowiedzi w przypadku zmian skórnych i stawowych. Każdy dodatkowy inhibitor TNF o innym mechanizmie działania może przyczynić się do uzyskania celu leczenia, i poszerza możliwość podejmowania decyzji terapeutycznych przez lekarza.”</p>
	<p>„Powinna być finansowana ze środków publicznych – w istniejącym już programie lekowym znajdują się już inne inhibitory TNF jak adalimumabu, etanercept, golimumab, infliksymab”.</p>	<p>„Nie mam argumentów przeciw”</p>	<p>„Powinno być finansowane”</p>
<p>Dr hab. n. med. Joanna Maj Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii</p>	<p>„Łuszczycyca jest przewlekłą dermatozą poważnie wpływającą na wszystkie aspekty jakości życia chorych. Łuszczycowe zapalenie stawów znacząco upośledza codzienne funkcjonowanie chorego, ogranicza ich możliwości zarobkowania i aktywnego udziału w życiu społecznym. Nieleczone łuszczycowe zapalenie stawów może prowadzić do nieodwracalnych zmian w układzie kostno-stawowym prowadząc do trwałego kalectwa. Skuteczne leczenie łuszczycowego zapalenia stawów przyczynia się do bardzo znaczącej poprawy jakości życia chorych na łuszczycę, ale także zmniejsza ryzyko kalectwa i powikłań choroby, przyczyniając się do jednocześnie do przedłużenia życia pacjentom. Biorąc pod uwagę, że program lekowy jest adresowany do chorych, którzy nie mogą stosować innych metod terapii ogólnej, należy jednoznacznie stwierdzić, że finansowanie programu lekowego dla tej grupy pacjentów, w tym finansowanie leku Cimzia (certolizumab pegol), jest ze wszech miar słuszne.”</p>	<p>„Uważam, że nie ma żadnych merytorycznych przesłanek, aby opiniowanego leczenia nie finansować ze środków publicznych”.</p>	<p>„Finansowanie ze środków publicznych preparatu Cimzia w ramach programu lekowego jest zasadne i nie budzi żadnych wątpliwości”.</p>

Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję, są za finansowaniem produktu leczniczego Cimzia w ramach przedmiotowego programu lekowego, przede wszystkim ze względu na poszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych.

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Do zakończenia prac nad niniejszą AWA nie otrzymano opinii od stowarzyszenia pacjentów.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku było przygotowanie analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2015, poz. 345) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Cimzia (certolizumab pegol), 200 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 2 ampułkostrzykawki w opakowaniu, kod EAN: 5909990734894 we wskazaniu: łuszczycowe zapalenie stawów o przebiegu agresywnym w ramach programu lekowego: „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”.

Problem zdrowotny

Łuszczycowe zapalenie stawów jest przewlekłą autoimmunologiczną chorobą zapalną, zaliczaną do grupy spondyloartropatii. Choroba charakteryzuje się występowaniem zapalenia stawów obwodowych, kręgosłupa lub przyczepów ścięgniętych 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.

Alternatywne technologie medyczne

W analizach wnioskodawcy jako komparatory dla certolizumabu pegol wybrano: adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab. Substancje te są aktualnie stosowane i finansowane w ramach programu lekowego leczenia ŁZS o przebiegu agresywnym.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Analizę kliniczną wnioskodawcy oparto o przegląd systematyczny. W AKL wnioskodawcy uwzględniono 8 badań RCT (1 dotyczące porównania CZP vs PLC, 2 porównujące ADA vs PLC, 2 porównujące ETA vs PLC, 2 porównujące INF vs PLC oraz 1 porównujące GOL vs PLC). Przedstawiono wyniki porównania pośredniego CZP vs ADA, ETA, INF i GOL.

Poniższe wyniki są przedstawione w sposób uproszczony, dotyczą wybranych dawek CZP i okresów obserwacji.

W wyniku porównania pośredniego wykazano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść CZP w porównaniu z ADA w odniesieniu do odsetka pacjentów, którzy osiągnęli ACR50, PASI50, PASI75.

W wyniku porównania pośredniego wykazano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść CZP w porównaniu z ETA w odniesieniu do odsetka pacjentów, którzy osiągnęli ACR20 i ACR50.

W wyniku porównania pośredniego wykazano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść CZP w porównaniu z INF w odniesieniu do odsetka pacjentów, którzy osiągnęli ACR20, ACR50, PsARC, PASI50, PASI75, PASI90, a także w odniesieniu do HAQ-DI. W odniesieniu do liczby obrzękniętych stawów wykazano istotną statystycznie przewagę CZP nad INF.

W wyniku porównania pośredniego wykazano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść CZP w porównaniu z GOL w odniesieniu do odsetka pacjentów, którzy osiągnęli ACR20, ACR50, PASI50, PASI75 i PsARC.

Po 96 tygodniach leczenia CZP odpowiedzi ACR20, ACR50 i ACR70 utrzymywały się odpowiednio u 64,1%, 49,8% i 34,8% pacjentów, a odpowiedzi PASI75, PASI90 i PASI100 u odpowiednio 53,0%, 44,0% i 33,1% pacjentów.

Analiza bezpieczeństwa

W AKL wnioskodawcy odstąpiono od przeprowadzanie porównania pośredniego w zakresie bezpieczeństwa z powodu znacznej heterogeniczności metodycznej i populacji badanej porównywanych badań. Przeprowadzona analiza statystyczna dla porównań bezpośrednich wykazała istotny statystycznie:

- zwiększenie ryzyka infekcji górnych dróg oddechowych w grupie certolizumabu (dla dawki 200 mg, 400 mg i łącznie) oraz reakcji w miejscu podania (dla dawki 400 mg) w porównaniu z grupą placebo w 24 tyg. obserwacji,

- zmniejszenie ryzyka zdarzeń niepożądanych ogółem w 12 tyg. obserwacji oraz zwiększenie ryzyka zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w 24 tyg. obserwacji w grupie adalimumabu w porównaniu z grupą placebo,
- zwiększenie ryzyka reakcji w miejscu podania w grupie etanerceptu w porównaniu z grupą placebo w 24 tyg. obserwacji.

Dla pozostałych analizowanych punktów końcowych w okresie obserwacji 12 lub 24 tyg. nie wykazano różnic znamienych statystycznie między porównywanymi grupami. Porównanie infliksymabu z placebo w 16 lub 24 tyg. obserwacji i golimumabu z placebo w 24 tyg. obserwacji nie wykazało różnic istotnych statystycznie w ocenianych punktach końcowych.

Podczas 96 tyg. obserwacji 393 pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę certolizumabu u ok 88% z nich wystąpiły zdarzenia niepożądane (w większości łagodne lub umiarkowane), u ok 43% - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, a u 17% - poważne zdarzenia niepożądane. Ok 9% pacjentów doświadczyło zdarzeń niepożądanych prowadzących do wycofania z badania (m.in. z powodu infekcji i zarażeń, zaburzeń serca, skóry i tkanki podskórnej, badań czy nowotworów). U ok 61% chorych wystąpiły infekcje (w tym u 4,1% - poważne), a u 1,5% miał miejsce zgon (z powodu zawału mięśnia sercowego, zatrzymania akcji serca, raka piersi, chłoniaka, nagłej śmierci, sepsy).

Ponadto stosowanie certolizumabu, podobnie jak innych inhibitorów TNF- α , wiąże się ze wzrostem ryzyka nowotworu skóry lub leukocytów, poważnych infekcji, potencjalnego ryzyka zaburzeń psychiatrycznych i układu nerwowego czy reaktywacją HBV.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analiza podstawowa wnioskodawcy w wariantcie nieuwzględniającym RSS dla wnioskowanej technologii medycznej wykazała, że sumaryczne koszty jej stosowania wynoszą [redacted] i są najwyższe ze wszystkich rozpatrywanych w przedmiotowym problemie zdrowotnym terapii biologicznych – [redacted] od adalimumabu, [redacted] od etanerceptu, [redacted] od infliksymabu i [redacted] od golimumabu. Z kolei w wariantcie uwzględniającym RSS sumaryczne koszty stosowania certolizumabu wynoszą prawie [redacted] i są niższe [redacted] od adalimumabu, [redacted] od etanerceptu i [redacted] od infliksymabu. W odniesieniu do golimumabu, pomimo zastosowania obniżki ceny certolizumabu pegol, technologia ta nadal pozostaje droższa – jej koszty przewyższają koszty golimumabu [redacted].

Analiza wnioskodawcy wykazała, że koszty terapii certolizumabem pegol zrównają się z kosztami terapii adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem i golimumabem dla ceny zbytu netto wnioskowanej technologii równej odpowiednio [redacted]. Ceny te są niższe od proponowanej ceny zbytu netto ocenianej technologii w wariantcie bez RSS, a wyższe, za wyjątkiem ceny dla golimumabu, w wariantcie z RSS.

W rozpatrywanym przypadku zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, w związku z czym wyznaczono cenę maksymalną. Interwencją o najkorzystniejszym współczynniku CUR jest golimumab. Cena zbytu netto produktu leczniczego Cimzia, przy której koszt stosowania tej technologii nie jest wyższy od kosztu stosowania golimumabu wynosi [redacted], przy przyjęciu założeń zgodnych z analizą minimalizacji kosztów wnioskodawcy. Jest to cena niższa od ceny zaproponowanej przez wnioskodawcę, w tym niższa od ceny w wariantcie z uwzględnieniem RSS (cena maksymalna brutto wyliczona zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji wynosi [redacted], zaś cena brutto z RSS zaproponowana przez wnioskodawcę wynosi [redacted]).

Podstawowym zastrzeżeniem analityków Agencji jest niezastosowanie w ocenie ekonomicznej wnioskodawcy techniki kosztów-użyteczności, która ze względu na wyniki analizy klinicznej byłaby najważniejsza dla rozpatrywanego problemu z metodologicznego punktu widzenia. Z kolei dostarczona analiza minimalizacji kosztów odznacza się pewnymi uproszczeniami, a niekiedy założeniami nieodzwierciedlającymi zapisów proponowanego programu lekowego. Konsekwencją tego jest ograniczona wiarygodność uzyskanych wyników w kontekście rozpatrywanego problemu decyzyjnego.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem AWB była ocena wpływu na system opieki zdrowotnej stosowania certolizumabu, golimumabu, adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu w terapii dorosłych z aktywną i postępującą postacią łuszczycowego zapalenia stawów. Analiza została wykonana z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w dwuletnim horyzoncie czasowym w okresie 07.2016-06.2018 r. Certolizumab miałby być wydawany bezpłatnie i miałby się znaleźć w istniejącej grupie limitowej (1104.0, Certolizumab pegol). Zgodnie z wynikami AWB wnioskodawcy objęcie refundacją produktu Cimzia będzie wiązało się z oszczędnościami NFZ w wysokości [redacted] zł w I roku refundacji i [redacted] zł w II roku refundacji bez uwzględnienia RSS oraz

zł w I roku i zł w II roku z uwzględnieniem RSS dla certolizumabu. Oszczędności w wariacie z RSS wynikają z przejmowania rynku leków droższych (adalimumabu i etanerceptu) przez leki tańsze (golimumab i certolizumab), a w przypadku wariantu bez RSS droższych adalimumabu i etanerceptu przez tańszy golimumab.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi do przedstawionego programu lekowego odnoszą się głównie do sztywnie ustalonego okresu czasu leczenia oraz braku doprecyzowania tego okresu u pacjentów, którzy po 9-12 miesiącach terapii mają małą aktywność choroby, trwającą krócej niż 6 miesięcy. Zgłoszono także uwagi do zapisu mówiącego o odstawieniu leczenia w przypadku jego skuteczności (gdyż takie postępowanie nie jest zalecane w wytycznych postępowania klinicznego) oraz nagłego odstawienia tego leczenia zamiast stopniowego zmniejszenia jego dawki. Zaproponowano ujednoczenie miary czasu do tygodni oraz rezygnację z niektórych badań przy kwalifikacji (u kobiet badania ginekologicznego lub mammograficznego lub USG piersi) czy monitorowaniu (Aspat, Alat i OB).

Warto zwrócić uwagę na rozbieżności między dowodami naukowymi przedstawionymi przez wnioskodawcę a zapisami programu lekowego, jeżeli chodzi m.in. o populację, czas stosowania certolizumabu czy monitorowane parametry skuteczności.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych, w tym 3 z ograniczeniem do wprowadzenia RSS lub porównywalnych kosztów rocznych do najtańszego, refundowanego leku biologicznego. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wyniki badań wskazujących na skuteczność certolizumabu pegol.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
RAPID-PsA	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 randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). <i>Ann Rheum Dis.</i> 2014 Jan;73(1):48-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203696.
Mease 2004	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. <i>Arthritis Rheum.</i> 2004 Jul;50(7):2264-72.
Mease 2000	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.
IMPACT 2	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. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2005 Aug;64(8):1150-7.
IMPACT	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). <i>Arthritis Rheum.</i> 2005 Apr;52(4):1227-36.
GO-REVEAL	Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, Papp K, Zrubek J, Mudivarthi 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. doi: 10.1002/art.24403.
Genovese 2007	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.
ADEPT	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.
Mease 2015	Mease P, Deodhar A, Fleischmann R, Wollenhaupt J, Gladman D, Leszczyński P, Vitek P, Turkiewicz A, Khraishi M, FitzGerald O, Landewé R, de Longueville M, Hoepken B, Peterson L, van der Heijde D. Effect of certolizumab pegol over 96 weeks in patients with psoriatic arthritis with and without prior antitumour necrosis factor exposure. <i>RMD Open.</i> 2015 Jun 25;1(1):e000119. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000119.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AAD 2011	Menter A. 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. American Academy of Dermatology. November 26, 2010.
BSR BHPR 2012	Coates LC., et al., The 2012 BSR and BHPR guideline for the treatment of psoriatic arthritis with biologics. <i>Rheumatology</i> 2013;52:1754-1757
EULAR 2015	Gossec L., et al., European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. <i>Ann Rheum Dis</i> 2015;0:1–12.
FGE 2014a	Richard MA., et al., Evidence-based recommendations on the role of dermatologists in the diagnosis and management of psoriatic arthritis: systematic review and expert opinion, <i>JEADV</i> 2014, 28 (Suppl. 5), 3–12
GRAPPA 2015	Coates LC., et al., Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. <i>ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY</i> Vol. 68, No. 5, May 2016, pp 1060–1071
HGE 2014b	Canete JD., et al., Recommendations for the Coordinated Management of Psoriatic Arthritis by Rheumatologists and Dermatologists: A Delphi Study. <i>Actas Dermosifiliogr.</i> 2014;105(3):216---232
ISR 2011	Salvarani C., et al., Recommendations for the use of biologic therapy in the treatment of psoriatic arthritis: update from the Italian Society for Rheumatology. <i>Clin Exp Rheumatol</i> 2011; 29 (Suppl. 66): S28-S41
PSR 2015	Vieira-Sousa E. et al., Portuguese recommendations for the use of biological therapies in patients with psoriatic arthritis – 2015 update. <i>Acta reumatol port.</i> 2015;40:275-290
PTD 2010	Szepietowski J. et al., Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące stosowania leków biologicznych w łuszczycy zwyczajnej i stawowej (łuszczycowym zapaleniu stawów). <i>Przegl Dermatol</i> 2010, 97, 1–13

SIGN 2010	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults. Edinburgh: SIGN; 2010. (SIGN publication no. 121). [cited 12 Oct 2010].
SSR 2011	Fernández Sueiro JL., et al., Consensus statement of the Spanish Society of Rheumatology on the management of biologic therapies in psoriatic arthritis. Reumatol Clin. 2011;7(3):179-188
AWMSG 2014	All Wales Medicines Strategy Group. Final Appraisal Recommendation – 3214: Certolizumab pegol (Cimzia) 200 mg solution for injection. October 2014.
CADTH 2015	CDEC FINAL RECOMMENDATION CERTOLIZUMAB PEGOL (Cimzia — UCB Canada Inc.) Indication: Psoriatic Arthritis
HAS 2014	COMMISSION DE LA DE LA TRANSPARENCE AVIS 1 octobre 2014 CIMZIA 200 mg, solution pour injection sous-cutanée Boîte de 2 seringues pré-remplies de 1 ml avec aiguille rétractable avec tampon alcoolisé (CIP : 34009 275 765 8.4) CIMZIA 200 mg, solution pour injection sous-cutanée Boîte de 2 seringues pré-remplies en verre avec tampons alcoolisés de 1 ml (CIP : 34009 397 320 0.8)
PBAC 2014	Public Summary Document – November 2014 PBAC Meeting 6.3 CERTOLIZUMAB PEGOL 200 mg/mL injection, 2 x 1 mL syringes; Cimzia ; UCB Australia Pty Ltd.
SMC 2014	certolizumab pegol, 200mg/mL, solution for injection in pre-filled syringe (Cimzia) SMC No. (973/14)
Pozostałe publikacje	
ChPL Cimzia	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia 200 mg roztwór do wstrzykiwań
EMA 2014	Opinions on safety variations/PSURs. Adopted at the CHMP meeting of 20-23 October 2014, EMA/129701/2014
FDA 2009a	Information for Healthcare Professionals: Tumor Necrosis Factor (TNF) Blockers (marketed as Remicade, Enbrel, Humira, Cimzia, and Simponi), FDA ALERT [8/4/2009]
FDA 2009b	Cimzia (certolizumab pegol). Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) – November 2009
FDA 2015	Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) between April – June 2015
FDA 2016_2012	Cimzia (certolizumab pegol) lyophilized powder or solution for subcutaneous use. Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER), February 2016, November 2012, October 2012
FDA 2016_2015_2012	Cimzia (Certolizumab Pegol) For Injection. Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER), April 2016, October 2015, April 2012
FDA 2015_2012	Cimzia (Certolizumab Pegol) For Injection. Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) October 2015, April 2012
FDA 2011a	FDA Drug Safety Communication: Drug labels for the Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF α) blockers now include warnings about infection with Legionella and Listeria bacteria. Safety Announcement. 07.09.2011 r.
FDA 2011b	FDA Drug Safety Communication: Safety Review update on reports of Hepatosplenic T-Cell Lymphoma in adolescents and young adults receiving tumor necrosis factor (TNF) blockers, azathioprine and/or mercaptopurine. Safety Announcement: 14.04.2011 r.
FDA 2011c	FDA Drug Safety Communication: UPDATE on Tumor Necrosis Factor (TNF) blockers and risk for pediatric malignancy. 03.11.2011 r.
FDA 2008	Information for Healthcare Professionals: Cimzia (certolizumab pegol), Enbrel (etanercept), Humira (adalimumab), and Remicade (infliximab), FDA ALERT [9/4/2008]
Analiza ekonomiczna	
Codreanu 2014	Codreanu C, Mogosanu C, Joita M, Purcaru O. Cost-Effectiveness of Certolizumab Pegol in the Treatment of Active Rheumatoid Arthritis, Axial Spondyloarthritis, and Psoriatic Arthritis In Romania. Value in Health 2014;17(7):A379.
DGL	http://www.nfz.gov.pl/82ktualności/82ktualności-centrali/komunikat-dgl.6733.html
DGL 2015	http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6839.html
DGL 2016	http://nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6864.html
OMZ 26.08.2015	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.42)
Rodgers 2011	Rodgers M, Epstein D, Bojke L, Yang H, Craig D, Fonseca T, Myers L, Bruce I, Chalmers R, Bujkiewicz S, Lai M, Cooper N, Abrams K, Spiegelhalter D, Sutton A, Sculpher M, Woolacott N. Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic ar-thritis: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2011 Feb;15(10):i-xxi, 1-329.
Zarządzenie Nr 42/2016/DGL	http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-422016dgl.6481.html

14. Załączniki

Zał. 1. Analiza efektywności klinicznej dla leku Cimzia stosowanego w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów, [REDACTED], Warszawa, 2015.

Zał. 2. Analiza ekonomiczna dla leku Cimzia stosowanego w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów, [REDACTED], Warszawa, 2015.

Zał. 3. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Cimzia stosowanego w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów, [REDACTED], Warszawa, 2015.