

# **Cosentyx<sup>®</sup> (sekukinumab) w leczeniu aktywnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa**

**Aneks do dokumentacji HTA złożonej w 2016 r. w odpowiedzi na pismo z dnia 28.04.2017 o sygnaturze OT.4351.13.2017.AZe.3**

Warszawa, 2017

**Autorzy**

[Redacted text]

**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel/fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

**Konflikt interesów**

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez Novartis Poland Sp. z o.o.  
ul. Marynarska 15  
02-674 Warszawa

# Spis treści

<b>Wstęp</b> .....	<b>4</b>
<b>Odpowiedź na uwagi</b> .....	<b>5</b>
<b>1 Analiza problemu decyzyjnego</b> .....	<b>8</b>
1.1 Epidemiologia .....	8
1.2 Znaczenie niskiej immunogenności sekukinumabu dla efektywności terapii .....	8
1.3 Certolizumab .....	9
1.3.1 Mechanizm działania .....	9
1.3.2 Zarejestrowane wskazania .....	9
1.3.3 Dawkowanie i sposób podania w przedmiotowym wskazaniu .....	10
1.3.4 Przeciwwskazania .....	11
1.3.5 Działania niepożądane .....	11
<b>2 Analiza kliniczna</b> .....	<b>12</b>
2.1 Metodyka przeglądu badań pierwotnych dla sekukinumabu .....	12
2.1.1 Strategia wyszukiwania .....	12
2.1.2 Selekcja informacji .....	12
2.1.3 Kryteria włączenia do opracowania .....	13
2.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania .....	13
2.1.5 Ocena wiarygodności badań pierwotnych .....	14
2.1.6 Strategia ekstrakcji danych .....	14
2.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych dla certolizumabu .....	14
2.3 Charakterystyka włączonych badań pierwotnych .....	15
2.3.1 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia .....	15
2.3.2 Charakterystyka początkowa pacjentów .....	17
2.3.3 Chorzy, którzy nie ukończyli badań .....	18
2.3.4 Podsumowanie metodyki .....	20
2.3.5 Ocena wiarygodności badań pierwotnych .....	21
2.4 Analiza heterogeniczności badań .....	22
2.4.1 Heterogeniczność kliniczna .....	22
2.4.2 Heterogeniczność metodyczna .....	22
2.5 Strategia analizy badań .....	22
2.6 Wyniki .....	23
2.6.1 Analiza skuteczności .....	23
2.6.2 Analiza bezpieczeństwa .....	34
2.7 Dyskusja .....	40
2.8 Ograniczenia .....	41
2.9 Wnioski .....	41

<b>3</b>	<b>Analiza ekonomiczna</b>	<b>42</b>
3.1	Wprowadzenie	42
3.2	Opis modelu – ogólna metodyka analizy ekonomicznej	43
3.2.1	Parametry kliniczne	44
3.2.2	Dane demograficzne	46
3.2.3	Koszty terapii sekukinumabem	47
3.2.4	Użyteczności	47
3.3	Analiza minimalizacji kosztów (CMA)	47
3.4	Analiza użyteczności kosztów (CUA)	49
3.5	Zakres analizy wrażliwości	49
3.6	Walidacja modelu	49
3.7	Wyniki	50
3.7.1	Analiza minimalizacji kosztów	50
3.7.2	Analiza kosztów-użyteczności	55
3.8	Podsumowanie i wnioski	60
<b>4</b>	<b>Analiza wpływu na budżet</b>	<b>61</b>
4.1	Zakres i metodyka analizy	61
4.1.1	Populacja objęta analizą	61
4.1.2	Scenariusz istniejący	61
4.1.3	Scenariusz nowy	62
4.1.4	Koszty	63
4.1.5	Zakres analizy wrażliwości	63
4.1.6	Zestawienie parametrów	64
4.2	Wyniki	66
4.2.1	Analiza podstawowa	66
4.2.2	Wariant minimalny	68
4.2.3	Wariant maksymalny	70
4.3	Podsumowanie i wnioski	73
	<b>Spis rysunków</b>	<b>74</b>
	<b>Spis tabel</b>	<b>75</b>
	<b>Bibliografia</b>	<b>80</b>
	<b>Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych - badania pierwotne dla certolizumabu</b>	<b>81</b>
	<b>Aneks 2. Badania pierwotne dot. certolizumabu wykluczone z opracowania</b>	<b>84</b>
	<b>Aneks 3. Badania pierwotne dla certolizumabu włączone do opracowania</b>	<b>85</b>

## Wstęp

Z uwagi na pismo z dnia 28.04.2017 r. o sygnaturze OT.4351.13.2017.AZe.3 oraz zmiany treści programu lekowego „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)” w niniejszym aneksie do dokumentacji HTA złożonej w 2016 r. zawarto:

- odpowiedź na pismo z wyjaśnieniami,
- uzupełnienie analizy problemu decyzyjnego uwzględniające uwagi AOTMiT oraz wprowadzenie refundacji nowego komparatora w ramach PL - nowego komparatora w niniejszej analizie,
- uzupełnienie analizy klinicznej uwzględniające porównanie z nowo wprowadzonym w PL komparatorem ,
- aktualizację analizy ekonomicznej uwzględniającą zmiany wprowadzone w nowym programie lekowym z uwzględnieniem dodatkowego komparatora, aktualne dane kosztowe i aktualny próg opłacalności,
- aktualizację analizy wpływu na budżet uwzględniającą dodatkowy komparator oraz aktualne dane kosztowe.



## Odpowiedź na uwagi

W odpowiedzi na pismo z dnia 28.04.2017 o sygnaturze OT.4351.13.2017.AZe.3 dotyczące uwag do analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego:

- Cosentyx (sekukinumabum), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 ampułko-strzykawki albo 2 wstrzykiwacze, EAN 5909991203832,

proszę przyjąć następujące wyjaśnienia i uzupełnienia, zapewniające zgodność analiz załączonych do przedmiotowego wniosku z wymaganiami określonymi w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku, który nie ma odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

Uwaga Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)	Odpowiedź Wnioskodawcy
1. Analiza kliniczna nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych (§ 4 ust. 1 pkt. 1 Rozporządzenia).	Analizę uzupełniono o informacje nt. wskaźnika zapadalności (zachorowalności) dla ZZSK.
2. Analiza podstawowa w analizie ekonomicznej nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt. 6 Rozporządzenia).	Przyjęto schemat dawkowania infliksymab co 8 tygodni ze względu na zapisy programu lekowego obowiązujące w momencie przygotowywania raportu HTA w 2016 r., które bezpośrednio narzucały taką częstotliwość podawania (bez uwzględnienia pewnej elastyczności wynikającej z ChPL). W analizie przedstawionej w niniejszym aneksie pozostawiono taki schemat leczenia, ponieważ podejście to jest konsekwentne (zmniejsza koszty stosowania komparatora), a brak jest wiarygodnych danych co do rzeczywistego stosowania infliksymabu.
3. Nie przedstawiono wyników analizy minimalizacji kosztów zgodnie z (§ 5 ust. 3 Rozporządzenia).	W analizie uwzględniono jednakowe wartości parametrów dotyczących skuteczności dla sekukinumabu i dla komparatorów. Kohorta leczona w ramach programu lekowego różni się dla danego cyklu między analizowaną interwencją i komparatorami ze względu na różnice w trwaniu okresu indukcji leku. W przypadku sekukinumabu ten okres jest dłuższy, zatem ocena odpowiedzi

Uwaga Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (ADTMiT)	Odpowiedź Wnioskodawcy
	<p>również następuje później (również w innej kohorcie ze względu na uwzględnianie dodatkowo zgonów i możliwości przerwania terapii i różnych powodów w każdym kolejnym cyklu).</p> <p>Koszt monitorowania pacjentów leczonych sekukinumabem różni się od kosztu leczenia komparatorami ze względu na różnice w kohorcie monitorowanej oraz różny okres indukcji, przez co pierwsza wizyta monitorująca jest wcześniej w przypadku komparatorów.</p>
<p>4. AE nie zawiera oszacowania ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia (§ 5 ust. 6 pkt. 1 Rozporządzenia).</p>	<p>W przedłożonym aneksie przeprowadzono aktualną analizę ekonomiczną (AE), w której uwzględniono zmiany dotyczące monitorowania zawarte w nowym programie lekowym.</p>
<p>5. AE nie zawiera oszacowania ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych (§ 5 ust. 6 pkt. 2 Rozporządzenia).</p>	<p>W przedłożonym aneksie przeprowadzono aktualną AE, w której uwzględniono zmiany dotyczące wprowadzenia refundacji nowego leku - preparatu Cimzia (certolizumab pegol). W niniejszej analizie wprowadzono dodatkowy komparator - certolizumab.</p>
<p>6. Analiza wrażliwości wykonana w ramach AE nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5 ust. 9 pkt. 1 Rozporządzenia).</p>	<p>W przedłożonym aneksie AE uzupełniono o probabilistyczną analizę wrażliwości.</p>
<p>7. BIA nie zawiera ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie</p>	<p>W przedłożonym aneksie przeprowadzono aktualną BIA, w której uwzględniono</p>

Uwaga Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (ADTMiT)	Odpowiedź Wnioskodawcy
pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt. 5 Rozporządzenia).	wszystkie zmiany wynikające z nowej treści programu lekowego.
W zaktualizowanym modelu CUA uwzględniono również aktualny próg (130 002 PLN/QALY).	



# 1 Analiza problemu decyzyjnego

Poniżej zestawiono uzupełnienie APD 2016 o dodatkowe dane epidemiologiczne, informacje o nowym komparatorze - certolizumabie oraz informację o niskiej immunogenności sekukinumabu.

## 1.1 Epidemiologia

W literaturze naukowej niewiele jest danych dotyczących epidemiologii ZSSK w Polsce, szacuje się że odsetek chorych w kraju wynosi około 0,05% - 0,23%, jednak większość dostępnych oszacowań epidemiologicznych opiera się na danych zagranicznych. Zakładają one, że wskaźniki chorobowości i zapadalności są zbliżone w krajach Europy Zachodniej o podobnym poziomie rozwoju gospodarczego oraz strukturze demograficznej [1].

W ogólnokrajowym badaniu prowadzonym w Finlandii, roczny wskaźnik zapadalności, wśród osób wymagających leczenia ZSSK oszacowano na 6,9 na 100 000 osób. Podobny wskaźnik zachorowalności podano dla Czech, gdzie wyniósł on 6,4 na 100 000 osób. W Norwegii zachorowalność wśród populacji dorosłych oszacowano jako 7,26 na 100 tysięcy ludzi. Dla porównania – w Stanach Zjednoczonych wskaźnik ten kształtował się podobnie i wynosił 7,3 na 100 tysięcy osobolat [Łaszewska 2014]. W całej populacji europejskiej zapadalność roczna została określona na poziomie 0,5-14 na 100 tysięcy osób [Gajewski 2012].

## 1.2 Znaczenie niskiej immunogenności sekukinumabu dla efektywności terapii

W badaniach klinicznych dotyczących łuszczycy plackowatej, łuszczycowego zapalenia stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa mniej niż 1% pacjentów leczonych produktem leczniczym Cosentyx wytworzyło przeciwciała przeciwko sekukinumabowi po okresie do 52 tygodni leczenia. Około połowę przeciwciał przeciwko lekowi wytworzonych podczas leczenia stanowiły przeciwciała neutralizujące, jednak nie wiązało się to z utratą skuteczności lub zmianami farmakokinetycznymi [ChPL Cosentyx].

Niska immunogenność sekukinumabu jest szczególnie istotna w kontekście leczenia spondyloartropatii gdzie terapie stosuje się długoterminowo. Brak wpływu na skuteczność leczenia umożliwia długotrwale stosowanie bez utraty efektywności związanej z czasem, co może być problemem w przypadku innych, mniej specyficznych leków biologicznych.

Dodatkowo niska immunogenność jest szczególnie istotna w przypadku zakładanego w programie lekowym schematu leczenia, zgodnie z którym pacjent, nawet pomimo osiągniętej odpowiedzi, musi zostać po pewnym czasie wykluczony z programu i dopiero po nawrocie objawów choroby możliwa jest jego ponowna kwalifikacja. Dzięki niskiej immunogenności można zakładać, że przy ponownym włączeniu pacjenta do programu odpowie on na leczenie równie dobrze jak za pierwszym razem, gdyż nie dojdzie do wytworzenia przeciwciał przeciwko lekowi, które mogłyby powodować spadek skuteczności leczenia i tym samym osiągnięcia gorszych wyników leczenia mimo takich samych kosztów - jak może mieć to miejsce w przypadku mniej specyficznych leków biologicznych.

## 1.3 Certolizumab

W Tab. 1 przedstawiono szczegółowe dane dotyczące certolizumabu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Cimzia [ChPL Cimzia].

Tab. 1. Charakterystyka produktu leczniczego Cimzia.

<b>Nazwa międzynarodowa (INN)</b>	certolizumab
<b>Opatentowane nazwy handlowe</b>	Cimzia®
<b>Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)</b>	Leki immunosupresyjne. Inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- $\alpha$ ). Kod ATC: L04AB05
<b>Postać</b>	roztwór do wstrzykiwań
<b>Skład jakościowy i ilościowy</b>	Każda ampułkostrzykawka zawiera 200 mg certolizumabu pegol w 1 ml. Certolizumab pegol jest rekombinowanym, humanizowanym fragmentem Fab' przeciwciała przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów alfa (TNF-alfa), uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach <i>Escherichia coli</i> i sprzęganym z polietylenoglikolem (PEG).
<b>Data dopuszczenia do obrotu w UE</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01 października 2009 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 maja 2014
<b>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	UCB Pharma S.A. Allée de la Recherche 60 B-1070 Bruksela Belgia

### 1.3.1 Mechanizm działania

Cimzia ma duże powinowactwo do ludzkiego TNF-alfa i wiąże się z nim ze stałą dysocjacji (KD) równą 90 pM. TNF-alfa jest kluczową cytokiną prozapalną, która odgrywa zasadniczą rolę w procesach zapalnych. Cimzia w sposób wybiórczy neutralizuje działanie TNF-alfa (IC90 = 4 ng/ml dla hamowania ludzkiego TNF-alfa w teście cytotoksyczności wobec komórek włóknia komińskiego mysiego linii L929 *in vitro*), ale nie neutralizuje limfotoksyny alfa (TNF-beta).

Wykazano, że Cimzia neutralizuje zarówno błonową, jak i rozpuszczalną formę ludzkiego TNF-alfa w sposób zależny od dawki. Inkubacja monocytów z produktem Cimzia spowodowała zależne od dawki zahamowanie indukowanego lipopolisacharydem wytwarzania TNF-alfa i IL1-beta w ludzkich monocytach.

### 1.3.2 Zarejestrowane wskazania

#### Reumatoidalne zapalenie stawów

Produkt Cimzia w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany:



- w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, jeśli odpowiedź na leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby, w tym na metotreksat, jest niewystarczająca. Produkt Cimzia można stosować w monoterapii w przypadku, gdy metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane;
- w leczeniu ciężkiego, czynnego i progresywnego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, którzy nie byli wcześniej leczeni metotreksatem lub innym i lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby.

### **Osiowa spondyloartropatia**

Produkt Cimzia jest wskazany u dorosłych pacjentów w leczeniu czynnej osiowej spondyloartropatii o ciężkim nasileniu, która obejmuje:

- zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)  
Dorośli z czynnym zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa o ciężkim nasileniu, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne lub ich nie tolerują.
- osiową spondyloartropatię bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK  
Dorośli z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowym i zapalenia objawiającymi się zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego lub wykazanymi badaniem metodą rezonansu magnetycznego, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby lub ich nie tolerują.
- łuszczycowe zapalenie stawów  
Produkt Cimzia w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany u dorosłych pacjentów w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów, jeśli odpowiedź na poprzednie leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby jest niewystarczająca.  
Produkt Cimzia można stosować w monoterapii w przypadku, gdy metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.

## **1.3.3 Dawkowanie i sposób podania w przedmiotowym wskazaniu**

### **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 w reumatoidalnym zapaleniu stawów i w łuszczycowym zapaleniu stawów, jeżeli właściwe, należy kontynuować podawanie metotreksatu.

### Dawka podtrzymująca

Po dawce początkowej, zalecana dawka podtrzymująca produktu leczniczego Cimzia u dorosłych pacjentów z osiową spondyloartropatią wynosi 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie.

### 1.3.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia, takie jak posocznica lub zakażenia oportunistyczne.

Umiarkowana lub ciężka niewydolność serca (klasa III/IV według NYHA).

### 1.3.5 Działania niepożądane

Poniżej przedstawiono wykaz działań niepożądanych, ustalony na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu. Ograniczono się przy tym do działań występujących według klasyfikacji układów i narządów bardzo często ( $\geq 1/10$ ) oraz często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ).

Tab. 2. Działania niepożądane w trakcie leczenia certolizumabem wg ChPL.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia bakteryjne (w tym ropień przewodu pokarmowego), zakażenia wirusowe (w tym zakażenia wirusem półpaśca, wirusem brodawczaka, wirusem grypy)	często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	zaburzenia przebiegające z eozynofilią, leukopenia (w tym neutropenia, limfopenia)	często
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy (w tym migrena), zaburzenia czucia	często
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie tętnicze	często
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zapalenie wątroby (w tym zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych)	często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka	często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, ból (o dowolnej lokalizacji), osłabienie, świąd (o dowolnej lokalizacji), reakcje w miejscu wstrzyknięcia	często



## 2 Analiza kliniczna

W związku ze zmianami programu lekowego „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICCD-10 M 45).” i uwzględnienia w nim dodatkowego inhibitora TNF-alfa – sekukinumabu, w niniejszej analizie klinicznej przeprowadzono przegląd ukierunkowany na odnalezienie badań klinicznych dla tej terapii. Dodatkowo przeprowadzono analizę skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie wyników z odnalezionego badania oraz wyników dla sekukinumabu, które w szczególności przedstawiono w AKL 2016.

### 2.1 Metodyka przeglądu badań pierwotnych dla sekukinumabu

#### 2.1.1 Strategia wyszukiwania

Przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych dostępnych w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE,
- MEDLINE (PubMed).

Strategię przeszukiwania w ww. bazach przedstawiono w aneksie (Aneks 10). Strategię zostały zaprojektowane iteracyjnie przez modyfikowanie i sprawdzanie kolejnych wersji. Ze względu na poszukiwanie randomizowanych badań klinicznych, które umożliwiłyby przeprowadzenie porównań pośrednich w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa z sekukinumabem, zastosowano filtry ukierunkowane na wyszukiwanie takich badań, dostępne w poszczególnych bazach danych.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- wyszukiwarek internetowych.

#### 2.1.2 Selekcja informacji

Selekcję badań na podstawie przeglądu systematycznego przeprowadziło dwóch badaczy [redacted] w oparciu o kontekst kliniczny według schematu PICO z uwzględnieniem kryteriów włączenia badań (rozdz. 2.1.3). Selekcję prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Założono, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W trakcie przeszukiwania ograniczono się do analizy prac w języku angielskim i polskim. Ostatnia aktualizacja przeszukiwania baz medycznych to 09.05.2017 r.

### 2.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację, były oceniane pod kątem zgodności z następującymi kryteriami:

- populacja:
  - dorośli pacjenci z rozpoznaniem ZZSK według kryteriów nowojorskich;
  - interwencja (komparator bezpośredni dla sekukinumabu) – certolizumab, w dawce zgodnej z programem lekowym (wg ChPL)
- komparator (wykorzystany w porównaniu pośrednim):
  - placebo;
- punkty końcowe (co najmniej jedno kryterium obowiązkowe):
  - skuteczność w zakresie punktów końcowych oceniających wpływ leku na:
    - ból i inne objawy choroby,
    - aktywność choroby,
    - progresję choroby,
    - funkcjonowanie pacjentów,
  - bezpieczeństwo leczenia (częstość zdarzeń niepożądanych),
  - jakość życia;
- metodyka badania:
  - prospektywne, kontrolowane (otwarte lub z pojedynczą, bądź podwójnie ślepa próbą) badania kliniczne z randomizacją,
- horyzont czasowy obserwacji nie mógł być krótszy niż 12 tygodni ze względu na zdefiniowany w charakterystykach produktów leczniczych czas potrzebny do uzyskania odpowiedzi na leczenie.

### 2.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania

Populacja badana:

- pacjenci niespełniający kryteriów nowojorskich dla rozpoznania ZZSK;
- pacjenci poniżej 18. roku życia.

Metodyka badania:

- badania retrospektywne, nierandomizowane, niekontrolowane;
- badania na zdrowych ochotnikach lub w populacji pacjentów z innym wskazaniem;
- horyzont czasowy obserwacji < 12 tygodni.

Typ publikacji:

- opracowania wtórne,

- badania nieopublikowane w formie pełnego tekstu, dostępne jedynie w protokołach z badań klinicznych,
- badania nieopublikowane w formie pełnego tekstu, dostępne jedynie jako abstrakt konferencyjny.

Dawkowanie:

- częstość dawkowania lub dawka niezgodna z obowiązującym programem lekowym lub ChPL.

### 2.1.5 Ocena wiarygodności badań pierwotnych

Metodykę oceny wiarygodności badań pierwotnych opisano w AKL 2016.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwoje badaczy [REDACTED]. W przypadku braku zgodności, dyskusja była prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Wyniki oceny jakości przedstawiono w rozdz. 2.3.6.

### 2.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań pierwotnych, a także ich jakości, były ekstrahowane przez dwóch autorów opracowania [REDACTED] do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2010), a następnie sprawdzane niezależnie pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany formularz, który zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

## 2.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych dla certolizumabu

W toku przeszukiwań baz danych odnaleziono 149 abstraktów, które wstępnie oceniono pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 41 pełnych tekstów poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z niniejszej analizy. Spośród tych prac do analizy włączono 5 opracowań pierwotnych, które dotyczyły jednego kontrolowanego badania klinicznego z randomizacją oraz 34 abstrakty konferencyjne dotyczące tego samego badania.

Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono następujące badania dotyczące porównania certolizumabu z placebo:

- 1 RCT (5 publikacji i 34 abstraktów konferencyjnych) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo certolizumabu pegol:
  - RAPID-aSpA

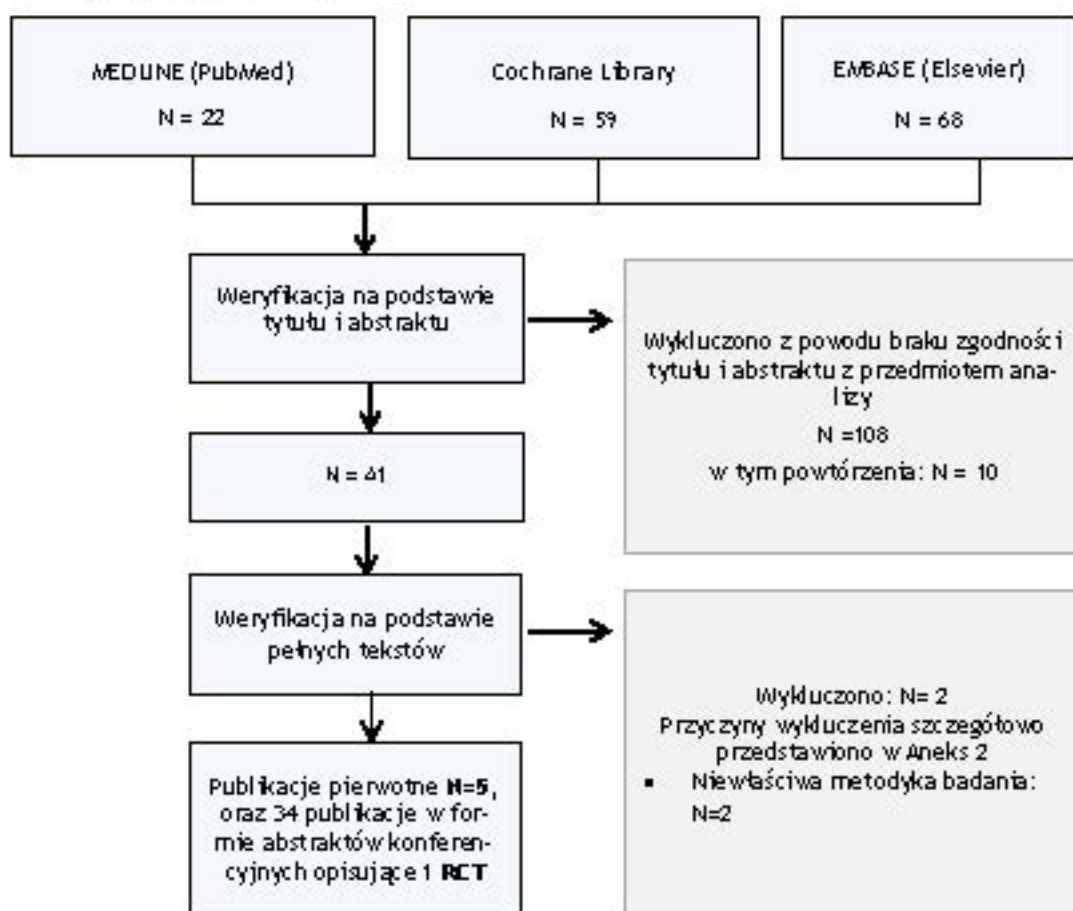


Nie było istotnych niezgodności pomiędzy autorami [redacted] w zakresie selekcji prac.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań włączonych do opracowania przedstawiono poniżej (Rys. 1).

Wykaz prac włączonych i wykluczonych przedstawiono w aneksach (por. Aneks 2 i Aneks 3).

**Rys. 1. Selekcja prac włączonych do przeglądu badań pierwotnych dla sekukinumabu.**



## 2.3 Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

### 2.3.1 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Szczegółowy wykaz kryteriów włączenia i wykluczenia w analizowanych badaniach przedstawiono w Tab. 3.

**Tab. 3. Zestawienie najważniejszych kryteriów włączenia i wyłączenia w odnalezionych badaniach**

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	sekukinumab
MEASURE 2	Kryteria włączenia:



Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>• rozpoznanie ZZSK według kryteriów nowo jaskich;</li> <li>• BASDAI <math>\geq 4</math> oraz ból kręgosłupa <math>\geq 4</math> na skali VAS (0-10), pomimo leczenia maksymalną możliwą (ze względu na skutki uboczne) dawką NLPZ przez co najmniej 3 miesiące (lub mniej w przypadku braku tolerancji, toksyczności lub przeciwwskazań);</li> <li>• dozwolone wcześniejsze leczenie LMPCh oraz inhibitorami TNF-alfa (z wyjątkiem sulfasalazyny i metotreksatu wymagany był okres eliminacji leku, tj. washout);</li> <li>• dozwolone wcześniejsze leczenie nie więcej niż jednym inhibitorem TNF-alfa, pod warunkiem wystąpienia niewystarczającej odpowiedzi na właściwą dawkę przez 3 miesiące lub nieakceptowalnych skutków ubocznych po przynajmniej jednej dawce;</li> <li>• dozwolona kontynuacja leczenia (przy niezmiennych dawkach): sulfasalazyną (<math>\leq 3</math> g/dzień), metotreksatem (<math>\leq 25</math> mg/tydzień), prednizonem lub jego odpowiednikiem (<math>\leq 10</math> mg/dzień) oraz NLPZ.</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• całkowite zeszywnienie stawów w kręgosłupa;</li> <li>• oznaka infekcji lub nowotworu w badaniu radiograficznym;</li> <li>• aktywne zarażenie systemowe w ciągu 2 tygodni przed rozpoczęciem badania;</li> <li>• wcześniejsze leczenie terapiami zmniejszającymi liczbę komórek (ang. cell-depleting therapy) lub innymi biologicznymi lekami;</li> <li>• inne aktywne choroby zapalne, które mogłyby zakłócić ocenę terapii;</li> <li>• aktywna gruźlica, historia zapalenia wątroby typu B/C, HIV;</li> <li>• choroba nowotworowa w wywiadzie (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego, odpowiednio leczonego raka skóry słonecznego, raka in situ szyjki macicy lub wyciętego nieinwazyjnego złośliwego polipa jelita grubego) lub ciężkiej choroby serca, nerek, neurologicznej, psychiatrycznej, endokrynologicznej, hematologicznej, metabolicznej lub wątroby;</li> <li>• choroby, które w opinii prowadzącego badanie mogą stanowić ryzyko dla pacjenta w przypadku terapii immunomodulującej;</li> <li>• ciężkie choroby współwystępujące;</li> <li>• ciąża lub karmienie piersią;</li> <li>• kobiety nieskłonne do stosowania skutecznej antykoncepcji w czasie badania i w ciągu 16 tygodni po zakończeniu leczenia.</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
<b>certolizumab</b>	
<b>RAPID-a xSpA</b>	<p style="text-align: center;"><b>Kryteria włączenia :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> lat ;</li> <li>• ból kręgosłupa trwający <math>\geq 3</math> miesiące ;</li> <li>• spełnianie kryteriów ASAS dla osiowej SpA:</li> <li>• BASDAI <math>\geq 4</math>,</li> <li>• ból kręgosłupa <math>\geq 4</math> (wg skali numerycznej NRS od 0 do 10),</li> <li>• poziom CRP &gt; maksymalnego poziomu przedziału normy (7,9 mg/L);</li> <li>• stan zapalny stawów krzyżowo-biodrowych widoczny w MRI wg definicji ASAS/OMERACT ;</li> <li>• pacjenci po niewystarczającej odpowiedzi lub z nietolerancją na leczenie przynajmniej jednym lekiem typu NSAID podczas <math>\geq 30</math> dni ciągłej terapii (przy najwyższej tolerowanej dawce) lub <math>\geq 2</math> tygodni terapii każdym z leków w przypadku stosowania więcej niż jednej terapii.</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przebyte chroniczne lub nawracające infekcje ;</li> <li>• poważne lub zagrażające życiu infekcje (&lt;6 miesięcy przed włączeniem do badania , w tym półpasiec);</li> <li>• aktywna gruźlica lub wysokie jej ryzyko ;</li> <li>• zapalenie wątroby typu B lub C ;</li> <li>• HIV;</li> <li>• przyjmowanie certolizumabu przed włączeniem do badania ;</li> <li>• przyjmowanie &gt;2 innych leków biologicznych niż certolizumab (&gt;1 leku typu inhibitorów TNF) lub nieskuteczność leku typu inhibitorów TNF ;</li> <li>• diagnoza całkowitego zeszywnienia rdzenia „kij bambusowy”.</li> </ul>

### 2.3.2 Charakterystyka początkowa pacjentów

Szczegóły dotyczące początkowej charakterystyki pacjentów przedstawiono w Tab. 4.

W analizowanych badaniach dotyczących sekukinumabu i certolizumabu większą część populacji stanowili mężczyźni, zgodnie ze strukturą epidemiologiczną chorych. W obu badaniach średni wiek pacjentów wynosił około 40 lat. Większy odsetek pacjentów wykazywał obecność antygenu HLA-27 w badaniu dotyczącym certolizumabu, było to około 80% badanych, natomiast w przypadku sekukinumabu pacjenci ci stanowili około 58%. Dla obu grup pacjentów średnia wartość współczynnika aktywności choroby BASDAI wynosiła ok. 6,5. Zmiany zapalne w obrazie RTG stwierdzono jedynie w grupie pacjentów leczonych certolizumabem.

W badaniu dotyczącym sekukinumabu nie wykluczano pacjentów wcześniej leczonych inhibitorem TNF-alfa i stanowili oni ok. 40% pacjentów, podobnie było w przypadku badania dla certolizumabu, gdzie około 15% pacjentów przyjmowało wspomniane wcześniej leki. Dodatkowo około 80% pacjentów w grupie certolizumabu przyjmowało wcześniej NLPZ, w grupie z sekukinumabem nie odnotowano takich osób.

**Tab. 4. Charakterystyka początkowa pacjentów - podsumowanie (badania dotyczące sekukinumabu i certolizumabu).**

	MEASURE 2		RAPID-axSpA			
	Plc	Sek 150 mg	Plc	CZP 200 mg	CZP 400 mg	
Liczba pacjentów	74	72	107	111	107	
Płeć męska [n(%)]	56 (76)	46 (64)	65 (60,7)	67 (60,4)	68 (63,6)	
Wiek (lata) [średnia (SD)]	43,6 (13,2)	41,9 (12,5)	39,9 (12,4)	39,1 (11,9)	39,8 (11,3)	
Czas trwania choroby (lata) [średnia (SD)]	6,4 (8,9)	7,0 (8,2)	7,7 (0,3; 50,9)	6,9 (0,3; 34,2)	7,9 (0,3; 44,8)	
Obecność antygenu HLA-27 [n(%)]	58 (78)	57 (79)	81 (81,3)	87 (78,4)	81 (75,7)	
Obecność zmian zapalnych w obrazie RTG [n(%)]	-	-	57 (53,3)	65 (58,6)	56 (52,3)	
BASDAI (VAS 0-10) [średnia (SD)]	6,8 (1,3)	6,6 (1,5)	6,4 (1,7)	6,5 (1,6)	6,4 (1,5)	
BASFI (VAS 0-10) [średnia (SD)]	-	-	5,5 (2,1)	5,3 (2,3)	5,4 (2,3)	
BASMI (0-10) [średnia (SD)]	3,9 (1,6)	3,6 (1,9)	4,0 (1,8)	3,7 (1,6)	3,8 (1,7)	
ASDAS [średnia (SD)]	-	-	4,0 (0,9) <sup>#</sup>	3,9 (0,9) <sup>#</sup>	3,8 (0,8) <sup>#</sup>	
Ból pleców (VAS 0-10) [średnia (SD)]	69,2 (18,8) <sup>#</sup>	66,2 (16,7) <sup>#</sup>	-	-	-	
CRP (mg/dl) [średnia (SD)]	mg/l <sup>##</sup> : 8,3 (0,5-84,6) <sup>##</sup>	mg/l <sup>##</sup> : 7,5 (0,4-237,0) <sup>##</sup>	15,0 (0,1; 156,2)	12,7 (0,1; 174,8)	12,3 (0,1; 159,9)	
Inne stosowane leki [n(%)]	GKS	7 (9)	4 (6)	-	-	
	LMPCh	MTX: 9 (12) Sul: 9 (12)	MTX: 8 (11) Sul: 10 (14)	38 (35,5)	31 (27,9)	31 (29,0)
	NLPZ	-	-	92 (86,0)	97 (87,4)	95 (88,8)
	Wcześniej- sze leczenie antyTNF $\alpha$	29 (39)	28 (39)	26 (24,3)	15 (13,5)	11 (10,3)

CZP - certolizumab pegol; Plc - placebo; Sek - sekukinumab; MTX - metotreksat; GKS - glikokortykosteroidy; Sul - sulfasalazyna; NLPZ - niesteroidowe leki przeciwzapalne; LMPCh - leki modyfikujące przebieg choroby; \*VAS 0-100; <sup>#</sup>mediana (IQR); <sup>#</sup>mediana (min.; maks.); <sup>##</sup>hsCRP - wysokie j.wrażliwości CRP

### 2.3.3 Chorzy, którzy nie ukończyli badań

W Tab. 5 przedstawiono liczbę i odsetek osób, które przestały uczestniczyć w badaniu dotyczącym sekukinumabu oraz certolizumabu pegol przed jego zakończeniem, wraz z przyczynami nieukończenia badania. Wyniki podano w fazie kontrolowanej placebo jak również w dłuższym horyzoncie badania. Liczba osób opuszczających badanie w obu przypadkach była niewielka, w okolicach kilku procent. Największy odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania można zauważyć w przypadku pacjentów przyjmujących placebo, co może wynikać głównie z braku efektu terapeutycznego.



Tab. 5. Liczba i odsetek osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem, wraz z przyczynami nieukończenia badania (badania dotyczące sekukinumabu i certolizumabu).

	MEASURE 2 <sup>*</sup>		RAPID-aSpA <sup>*</sup>		
	Plc	Sek 150 mg	Plc	CZP 200 mg	CZP 400 mg
Liczba randomizowanych pacjentów	74	72	107	111	107
Liczba pacjentów, którzy przerwali badanie, n (%)	8 (10,8) 14 (18,9)	6 (8,3) 11 (15,3)	10 (9,3) 2 (2,1)	6 (5,4)	9 (8,4)
Brak efektu terapeutycznego	1 (1,4) 6 (8,1)	0 (0,0) 3 (4,2)	1 (0,9) 1 (1,0)	-	3 (2,8)
Pacjenci utraceni z obserwacji	-	-	1 (0,9)	2 (1,8)	1 (0,9)
Zdarzenia niepożądane	4 (5,4) 4 (5,4)	5 (6,9) 6 (8,3)	2 (1,9)	2 (1,8)	3 (2,8)
Wycofanie pacjenta (np. naruszenie protokołu)	-	-	5 (4,7) 1 (1,0)	-	1 (0,9)
Decyzja pacjenta (wycofanie zgody)	3 (4,1) 4 (5,4)	1 (1,4) 2 (2,8)	1 (0,9)	2 (1,8)	1 (0,9)
Inne	-	-	-	-	-

CZP - certolizumab pegol; Plc - placebo; Sek - sekukinumab;

\* w pierwszym wierszu zamieszczono odpowiednie liczby w ho ryzoncie badania, w którym możliwe było porównanie interwencji i placebo, a w drugim w całkowitym ho ryzoncie badania

### 2.3.4 Opis punktów końcowych

Szczegółowy wykaz punktów końcowych rejestrowanych we włączonych badaniach klinicznych przedstawiono w Tab. 6.

Tab. 6. Punkty końcowe we włączonych badaniach klinicznych.

Badanie	Punkty końcowe
<b>sekukinumab</b>	
<b>MEASURE 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pierwszo rzędowy punkt końcowy: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 20% poprawę według ASAS w 16. tygodniu badania.</li> <li>Drugorzędowe punkty końcowe (oceniane w 16. tygodniu): ASAS40, ASAS5/6, częściowa remisja ASAS, zmiana w stosunku do wartości wyjściowej hsCRP, zmiana w stosunku do wartości wyjściowej BASDAI, jakość życia - SF-36 poziom aktywności fizycznej (ang. physical component score - PCS), ASQoL.</li> <li>Dane dotyczące bezpieczeństwa.</li> </ul>
<b>certolizumab</b>	
<b>RAPID-aSpA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pierwszo rzędowy punkt końcowy: odpowiedź na leczenie w 12., i w 24. tygodniu badania zgodnie z kryteriami ASAS20</li> <li>Drugorzędowe punkty końcowe: ASAS40 w 12. i 24. tygodniu, aktywność choroby w skali ASDAS w 12. i 24. tygodniu, aktywność choroby w skali BASDAI 50</li> </ul>



w 12. i 24. tygodniu tygodniu badania, ruchomość kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI w 12. i 24. tygodniu, sprawność fizyczna w skali BASFI w 12. i 24. tygodniu

### 2.3.5 Podsumowanie metodyki

W Tab. 7 przedstawiono podsumowanie metodyki dot. certolizumabu.

**Tab. 7. Podsumowanie metodyki badań dotyczących sekukinumabu i certolizumabu.**

Badanie	MEASURE 2	RAPID-a xSpA
<b>Metoda badania</b>	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby
<b>Typ badania</b>	Równoległe	Równoległe
<b>Liczba i lokalizacja ośrodków</b>	106 ośrodków, Azja, Europa, Ameryka Północna i Ameryka Południowa	83 ośrodki, Argentyna, Belgia, Brazylia, Kanada, Czechy, Francja, Niemcy, Węgry, Meksyk, Holandia, Polska, Hiszpania, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone
<b>Liczebność populacji</b>	219	325
<b>Czas obserwacji (zgodnie z deklaracją w pierwszej publikacji danego badania)</b>	5 lat (przy czym w 16. tyg. pacjenci z grupy stosującej placebo zostali przydzieleni losowo do stosowania leku w jednej z dwóch dawek; czas dalszej obserwacji w analizie pierwotnej: 52 tyg.)	24 tygodnie
<b>Populacja</b>	Chorzy z ZZSK zdiagnozowanym według zmodyfikowanych kryteriów NY; BASDAI $\geq 4$ , ból pleców $\geq 4$ ; brak skuteczności NLPZ	Chorzy z ZZSK zdiagnozowanym według kryteriów ASAS
<b>Porównywane interwencje, n</b>	Sekukinumab 150 mg, w tyg. 0., 1., 2., 3., 4., potem co 4 tyg., n=72 Sekukinumab 75 mg, w tyg. 0., 1., 2., 3., 4., potem co 4 tyg., n=73 Placebo, n=74	Certolizumab pegol 200 mg/co 2 tyg., n=111 Certolizumab pegol 400 mg/co 4 tyg., n=107 Placebo, n=107
<b>Szczegółowy protokół leczenia</b>	Tak	TAK
<b>Metoda randomizacji</b>	Zautomatyzowane losowe przypisywanie numerów pacjentów do numerów oznaczających ramię badania i do unikalnych numerów dla opakowań leku dla każdego pacjenta; stratyfikacja ze względu na brak wcześniejszego stosowania inhibitorów TNF lub niepowodzenie ich wcześniejszą terapią	Randomizacja została przeprowadzana w ośrodku centralnym, zastosowano interaktywny system odpowiedzi głosowej z adaptacyjnym przypisaniem sposobu leczenia; czynnikami stratyfikującymi były: miejsce badania, kryteria NY, wcześniejsze stosowanie inhibitorów TNF
<b>Zaślepienie</b>	Sponsor badania przygotował tak samo wyglądające opakowania wraz ze strzykawkami i wypełnieniem dla	Pacjenci otrzymywali lek w postaci podskórnym zastrzyków

Badanie	MEASURE 2	RAPID-axSpA
	grupy sekukinumabu i placebo, w celu zapewnienia podwójnego zaślepienia; analitycy pozostawali zaślepieni od momentu randomizacji do 52. tygodnia analizy	
<b>Metody statystyczne</b>	Opisane	Opisane
<b>Uzasadnienie liczebności próby</b>	Tak	Tak
<b>Udział sponsora</b>	Opisany, badanie sponсорowane przez Novartis	Opisany, badanie sponсорowane przez UCB Pharma
<b>Analiza ITT</b>	Tak - dla analizy skuteczności (dla punktów końcowych zw. z bezpieczeństwem analizowano pacjentów, którzy otrzymali min. 1 dawkę leku)	Tak
<b>Hipoteza</b>	H: superiority Wyższa skuteczność sekukinumabu niż placebo w odniesieniu do odp. ASAS20 (20% w grupie placebo, 60% w grupie sekukinumabu)	H: superiority Wyższa skuteczność certolizumabu niż placebo w odniesieniu do odp. ASAS20 (33% różnica między grupami)

### 2.3.6 Ocena wiarygodności badań pierwotnych

Ocenę wiarygodności badania z randomizacją przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT z wykorzystaniem procedury oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu RAPID-axSpA oceniono na nieznanie (por. Tab. 8).

**Tab. 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu RAPID-axSpA.**

Badanie	RAPID-axSpA
<b>Randomizacja</b>	niskie
<b>Ukrycie kodu randomizacji</b>	niskie
<b>Zaślepienie badaczy i pacjentów</b>	niskie
<b>Zaślepienie oceny efektów</b>	nieznane
<b>Niekompletne dane zaadresowane</b>	niskie
<b>Selektywne raportowanie</b>	niskie
<b>Ogólne ryzyko błędu</b>	nieznane

W skali Jadad badanie RAPID-axSpA oceniono na 4 pkt (por. Tab. 9).

**Tab. 9. Ocena wiarygodności badania w skali Jadad.**

Badanie	RAPID-axSpA
<b>Randomizacja</b>	1
<b>Zaślepienie randomizacji</b>	1
<b>Podwójnie ślepa próba</b>	1
<b>Opis metody zaślepienia</b>	0

<b>Opis pacjentów, którzy przegrali badanie</b>	1
<b>Ocena JADAD</b>	4

## 2.4 Analiza heterogeniczności badań

Analizę heterogeniczności badań przeprowadzono zgodnie z AKL 2016.

### 2.4.1 Heterogeniczność kliniczna

Najważniejszą zidentyfikowaną różnicą pomiędzy badaniami dla sekukinumabu i certolizumabu jest nie do końca spójna populacja - w badaniu RAPID-axSpA pacjenci nie musieli spełniać kryteriów nowojorskich (tylko ok. 55% pacjentów wypełniało kryteria NY).

Dodatkowo, w innym momencie oceniane były wyniki w badaniach:

- skuteczność była oceniana po 16 tyg. w badaniu dla sekukinumabu, po 12 lub 24 tyg. w badaniu dla certolizumabu,
- bezpieczeństwo było oceniane po 16 tyg. w badaniu dla sekukinumabu, po 24 tyg. w badaniu dla certolizumabu.

### 2.4.2 Heterogeniczność metodyczna

Nie zidentyfikowano znaczących różnic w metodyce badań.

## 2.5 Strategia analizy badań

Analizy badań dokonano wg. opisu w AKL 2016.

W niniejszej analizie uwzględniono najważniejsze punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.



## 2.6 Wyniki

### 2.6.1 Analiza skuteczności

#### 2.6.1.1 Odpowiedź ASAS 20

##### 2.6.1.1.1 Sekukinumab vs placebo

W badaniu MEASURE 2 pierwszym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 20% poprawę według ASAS w 16. tygodniu. W grupie stosującej sekukinumab odsetek ten wyniósł 61,1%, a w grupie placebo 28,4%. Oszacowane - iloraz szans [OR=3,97, 95% CI=(1,98; 7,93)] oraz różnica ryzyka [RD=32,73 p.p., 95% CI=(17,49; 47,97)] wykazały istotną statystycznie przewagę sekukinumabu w porównaniu z placebo.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 10.

**Tab. 10. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 16. tygodniu - sekukinumab vs placebo.**

Badanie	Horyzont [tyg.]	Sek n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
MEASURE 2	16	44/72 (61,1%)	21/74 (28,4%)	3,97 (1,98; 7,93)	0,0001	32,73 (17,49; 47,97)	<0,0001	3,06 NNT (2,08; 5,72) NNT

Sek - sekukinumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

##### 2.6.1.1.2 Certolizumab vs placebo

W przypadku certolizumabu odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 20% poprawę według ASAS w 12. lub 24. tygodniu był pierwszym punktem końcowym.

W 12. tygodniu w badaniu RAPID-axSpA iloraz szans oszacowano na OR=2,61, 95% CI=(1,36; 4,9), a różnicę ryzyka na RD=23,49 p.p., 95% CI=(8,23; 38,75). W 24. tygodniu iloraz szans oszacowano na OR=4,37, 95% CI=(2,23; 8,55), a różnicę ryzyka na RD=35,26 p.p., 95% CI=(20,49; 50,03). W obu przypadkach uzyskano istotność statystyczną.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w

Tab. 11.

**Tab. 11. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 – certolizumab vs placebo.**

Badanie	Horyzont [tyg.]	Cert n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (wp.p.)	P	
RAPID-aSpA	12	73/121 (60,3%)	21/57 (36,8%)	2,61 (1,36; 4,99)	0,0039	23,49 (8,23; 38,75)	0,0026	4,26 NNT (2,58; 12,15) NNT
RAPID-aSpA	24	83/121 (68,6%)	19/57 (33,3%)	4,37 (2,23; 8,55)	0,0000	35,26 (20,49; 50,03)	0,0000	2,84 NNT (2,00; 4,88) NNT

Cert - certolizumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe;

### 2.6.1.1.3 Porównanie pośrednie

Przeprowadzono porównanie pośrednie sekukinumabu vs certolizumab przez placebo, wykorzystując jako miarę efektu zarówno iloraz szans, jak i różnicę ryzyka. Porównanie przedstawiono w dłuższym i krótszym horyzoncie czasowym, przy czym wyniki dla sekukinumabu pochodzą z 16. tygodnia. Wydaje się, że bardziej wiarygodne są porównania w krótszym horyzoncie, który bardziej odpowiada określonemu w ChPL przedmiotowym produktom leczniczym czasowi, po którym w przypadku braku efektu należy rozważyć przerwanie terapii.

W porównaniu z placebo oba rozpatrywane leki wykazały przewagę w rozpatrywanym punkcie końcowym. Jednak w ramach porównania pośredniego otrzymane wyniki dla sekukinumabu vs certolizumab były nieistotne statystycznie. Na podstawie oszacowań punktowych widać, że skuteczność porównywanych leków jest zbliżona.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 12.

**Tab. 12. Porównanie pośrednie sekukinumabu z certolizumabem w zakresie osiągnięcia odpowiedzi ASAS20 w krótkim i długim horyzoncie czasowym.**

Horyzont	Porównanie [OR (95% CI)]	Porównanie [RD (95% CI)]
16 tyg. (Sek) vs 12 tyg. (Cert)	1,52 (0,59; 3,94)	9,24 (-12,33; 30,81)
16 tyg. (Sek) vs 24 tyg. (Cert)	0,91 (0,35; 2,39)	-2,53 (-23,75; 18,69)

Cert - certolizumab; Sek - sekukinumab; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; CI - przedział ufności;

## 2.6.1.2 Odpowiedź ASAS40

### 2.6.1.2.1 Sekukinumab vs placebo

W badaniu MEASURE 2 odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 40% poprawę według ASAS w 16. tygodniu był drugorzędowym punktem końcowym. W grupie stosującej sekukinumab ten odsetek wyniósł 36,1%, a w grupie placebo 10,8%. Oszacowane - iloraz szans [OR=4,66, 95% CI=(1,94; 11,21)] oraz różnica ryzyka [RD=25,30 p.p., 95% CI=(12,14; 38,46)] wykazały istotną statystycznie przewagę sekukinumabu w porównaniu z placebo.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 13.

**Tab. 13. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 16. tygodniu - sekukinumab vs placebo.**

Badanie	Horyzont [tyg.]	Sek n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (wp.p.)	P	
MEASURE 2	16	26/72 (36,1%)	8/74 (10,8%)	4,66 (1,94; 11,21)	0,0006	25,30 (12,14; 38,46)	0,0002	3,95 NNT (2,60; 8,24) NNT

Sek - sekukinumab ; Plc - placebo ; OR - iloraz szans ; RD - różnica ryzyka ; NNT - liczba osób wymagających leczenia ; CI - przedział ufności ; p - wartość p ; p.p. - punkty procentowe

### 2.6.1.2.2 Certolizumab vs placebo

W przypadku certolizumabu odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 40% poprawę według ASAS w 12. lub 24. tygodniu był drugorzędowym punktem końcowym.

W 12. tygodniu w badaniu RAPID-axSpA iloraz szans oszacowano na OR=3,37, 95% CI=(1,59; 7,13), a różnicę ryzyka na RD=25,33 p.p., 95% CI=(11,79; 38,87). W 24. tygodniu iloraz szans oszacowano na OR=5,99, 95% CI=(2,70; 13,28), a różnicę ryzyka na RD=37,10 p.p., 95% CI=(24,11; 50,09). W obu przypadkach uzyskano istotność statystyczną.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 14.

**Tab. 14. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 - certolizumab vs placebo.**

Badanie	Horyzont [tyg.]	Cert n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (wp.p.)	P	
RAPID-axSpA	12	54/121 (44,6%)	11/57 (19,3%)	3,37 (1,59; 7,13)	0,0015	25,33 (11,79; 38,87)	0,0002	3,95 NNT (2,57; 8,48) NNT
RAPID-axSpA	24	64/121 (52,9%)	9/57 (15,8%)	5,99 (2,70; 13,28)	<0,0001	37,10 (24,11; 50,09)	<0,0001	2,70 NNT (2,00; 4,15) NNT

Cert - certolizumab ; Plc - placebo ; OR - iloraz szans ; RD - różnica ryzyka ; NNT - liczba osób wymagających leczenia ; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego ; CI - przedział ufności ; p - wartość p ; p.p. - punkty procentowe ;



### 2.6.1.2.3 Porównanie pośrednie

Przeprowadzono porównanie pośrednie sekukinumabu vs komparatory aktywne (tj. adalimumab, etanercept, golimumab i infliksymab) przez placebo, wykorzystując jako miarę efektu zarówno iloraz szans, jak i różnicę ryzyka. Porównanie przedstawiono w dłuższym i krótszym horyzoncie czasowym (w zależności od dostępności danych), przy czym wyniki dla sekukinumabu pochodzą z 16. tygodnia. Wydaje się, że bardziej wiarygodne są porównania w krótszym horyzoncie, który bardziej odpowiada określonemu w ChPL przedmiotowych produktów leczniczych czasowi, po którym w przypadku braku efektu należy rozważyć przerwanie terapii.

W porównaniu z placebo wszystkie rozpatrywane leki wykazały przewagę w rozpatrywanym punkcie końcowym. Jednak w ramach porównania pośredniego wszystkie otrzymane wyniki dla sekukinumabu vs komparatory aktywne były nieistotne statystycznie. Na podstawie oszacowań punktowych widać, że skuteczność porównywanych leków jest zbliżona.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 15.

**Tab. 15. Porównanie pośrednie sekukinumabu z certolizumabem w zakresie osiągnięcia odpowiedzi ASAS40 w krótkim i długim horyzoncie czasowym.**

Horyzont	Porównanie [OR (95% CI)]	Porównanie [RD (95% CI)]
16 tyg. (Sek) vs 12 tyg. (Cert)	1,38 (0,44; 4,39)	-0,03 (-18,91; 18,85)
16 tyg. (Sek) vs 24 tyg. (Cert)	0,78 (0,24; 2,54)	-11,80 (-30,29; 6,69)

Cert - certolizumab; Sek - sekukinumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; CI - przedział ufności;

## 2.6.1.3 Ocena aktywności choroby - BASDAI50

### 2.6.1.3.1 Sekukinumab vs placebo

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 50% poprawę według skali BASDAI w 16. tygodniu przedstawiono w abstrakcie konferencyjnym z badania MEASURE 2. W grupie stosującej sekukinumab ten odsetek wyniósł 30,6%, a w grupie placebo 10,8%. Oszacowane - iloraz szans [OR=3,63, 95% CI=(1,49; 8,83)] oraz różnica ryzyka [RD=19,74 p.p., 95% CI=(6,97; 32,52)] wykazały istotną statystycznie przewagę sekukinumabu w porównaniu z placebo.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w

Tab. 16.

**Tab. 16. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 16. tygodniu - sekukinumab vs placebo.**

Badanie	Horyzont [tyg.]	Sek n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
MEASURE 2	16	22/72 (30,6%)	8/74 (10,8%)	3,63 (1,49; 8,83)	0,0045	19,74 (6,97; 32,52)	0,0025	5,06 NNT (3,07; 14,35) NNT

Sek - sekukinumab ; Plc - placebo ; OR - iloraz szans ; RD - różnica ryzyka ; NNT - liczba osób wymagających leczenia ; CI - przedział ufności ; p - wartość p ; p.p. - punkty procentowe

### 2.6.1.3.2 Certolizumab vs placebo

W 12. tygodniu w badaniu RAPID-axSpA iloraz szans oszacowano na OR=5,99, 95% CI(2,39; 15,02), a różnicę ryzyka na RD=30,80 p.p., 95% CI= (18,94; 42,65). W 24. tygodniu iloraz szans oszacowano na OR=5,08, 95% CI=(2,29; 11,25); a różnicę ryzyka na RD=32,97 p.p., 95% CI= (19,97; 45,97). W obu przypadkach uzyskano istotność statystyczną.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 17.

**Tab. 17. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 - certolizumab vs placebo.**

Badanie	Horyzont [tyg.]	Cert n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
RAPID-axSpA	12	50/121 (41,3%)	6/57 (10,5%)	5,99 (2,39; 15,02)	0,0001	30,80 (18,94; 42,65)	<0,0001	3,25 NNT (2,34; 5,28) NNT
RAPID-axSpA	24	59/121 (48,8%)	9/57 (15,8%)	5,08 (2,29; 11,25)	0,0001	32,97 (19,97; 45,97)	<0,0001	3,03 NNT (2,18; 5,01) NNT

Cert - certolizumab ; Plc - placebo ; OR - iloraz szans ; RD - różnica ryzyka ; NNT - liczba osób wymagających leczenia ; CI - przedział ufności ; p - wartość p

### 2.6.1.3.3 Porównanie pośrednie

Przeprowadzono porównanie pośrednie sekukinumabu vs certolizumab przez placebo, wykorzystując jako miarę efektu zarówno iloraz szans, jak i różnicę ryzyka. Porównanie przedstawiono w dłuższym i krótszym horyzoncie czasowym, przy czym wyniki dla sekukinumabu pochodzą z 16. tygodnia. Wydaje się, że bardziej wiarygodne są porównania w krótszym horyzoncie, który bardziej odpowiada określonym w ChPL przedmiotowym produktom leczniczym czasowi, po którym w przypadku braku efektu należy rozważyć przerwanie terapii.

W porównaniu z placebo oba rozpatrywane leki wykazały przewagę w rozpatrywanym punkcie końcowym. Jednak w ramach porównania pośredniego otrzymane wyniki dla sekukinumabu vs certolizumab były nieistotne statystycznie. Na podstawie oszacowań punktowych widać, że skuteczność porównywanych leków jest zbliżona.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 18.

**Tab. 18. Porównanie pośrednie sekukinumabu z certolizumabem w zakresie osiągnięcia odpowiedzi BASDAI50 w krótkim i długim horyzoncie czasowym.**

Horyzont	Porównanie [OR (95% CI)]	Porównanie [RD (95% CI)]
16 tyg. (Sek) vs 12 tyg. (Cert)	0,61 (0,17; 2,18)	-11,06 (-28,49; 6,37)
16 tyg. (Sek) vs 24 tyg. (Cert)	0,71 (0,22; 2,36)	-13,23 (-31,46; 5,00)

Cert - certolizumab; Sek - sekukinumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; CI - przedział ufności;

## 2.6.1.4 Ocena aktywności choroby - BASDAI

### 2.6.1.4.1 Sekukinumab vs placebo

W badaniu MEASURE 2 oceniano zmianę aktywności choroby przy pomocy skali BASDAI w 16. tygodniu w porównaniu ze stanem wyjściowym. W grupie stosującej sekukinumab wynik zmniejszył się średnio o 2,19 pkt., zaś w grupie placebo o 0,85 pkt. Różnicę średnich oszacowano na MD=-1,34, 95% CI=(-2,03; -0,65) - wynik wykazał istotną statystycznie przewagę sekukinumabu w porównaniu z placebo.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 19.

**Tab. 19. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 16. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) - sekukinumab vs placebo.**

Badanie	Horyzont [tyg.]	Sek			Plc			MD (95% CI)	p
		N	średnia	SD	N	średnia	SD		
MEASURE 2	16	72	-2,19	2,12	74	-0,85	2,15	-1,34 (-2,03; -0,65)	0,0002

Sek - sekukinumab; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p

### 2.6.1.4.2 Certolizumab vs placebo

W badaniu RAPID-axSpA oceniano zmianę aktywności choroby przy pomocy skali BASDAI w 12. i 24. tygodniu w porównaniu ze stanem wyjściowym. W grupie stosującej certolizumab w dawce 200 mg wynik zmniejszył się po 12 tyg. średnio o 2,5 pkt., zaś w grupie placebo o 1,0 pkt. Po 24 tyg. wynik zmniejszył się średnio o 3,0 w grupie certolizumabu i o 1,1 w grupie placebo. Różnicę średnich oszacowano na MD=-1,50, 95% CI=(-2,37; -0,63) po 12 tyg. i MD=-1,90, 95% CI=(-3,00; -0,80) po 24 tyg.



W grupie stosującej certolizumab w dawce 400 mg wynik zmniejszył się po 12 tyg. średnio o 2,4 pkt. Po 24 tyg. wynik zmniejszył się średnio o 3,0 w grupie certolizumabu 400 mg. Różnicę średnich oszacowano na MD=-1,40, 95% CI=(-2,21; -0,59) po 12 tyg. i MD=-1,90, 95% CI=(-3,00; -0,80) po 24 tyg. Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę certolizumabu w porównaniu z placebo.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 20 i Tab. 21.

**Tab. 20. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12./24. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) - certolizumab 200 mg vs placebo.**

Badanie	Horyzont [tyg.]	Cert 200 mg			Plc			MD (95% CI)	p
		N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA	12	65	-2,5	bd	57	-1,0	bd	-1,50 (-2,37; -0,63)	<0,001*
RAPID-axSpA	24	65	-3,0	bd	57	-1,1	bd	-1,90 (-3,00; -0,80)	<0,001*

Cert - certolizumab; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p; bd - brak danych;

\*dane z publikacji Landewe 2013, do obliczeń MD przyjęto wartość p=0,001.

**Tab. 21. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12./24. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) - certolizumab 400 mg vs placebo.**

Badanie	Horyzont [tyg.]	Cert 400 mg			Plc			MD (95% CI)	p
		N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA	12	56	-2,4	bd	57	-1,0	bd	-1,40 (-2,21; -0,59)	<0,001*
RAPID-axSpA	24	56	-3,0	bd	57	-1,1	bd	-1,90 (-3,00; -0,80)	<0,001*

Cert - certolizumab; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p; bd - brak danych;

\*dane z publikacji Landewe 2013, do obliczeń MD przyjęto wartość p=0,001.

#### 2.6.1.4.3 Porównanie pośrednie

Przeprowadzono porównanie pośrednie sekukinumabu vs certolizumab przez placebo, w dłuższym i krótszym horyzoncie czasowym, przy czym wyniki dla sekukinumabu pochodzą z 16. tygodnia. Wydaje się, że bardziej wiarygodne są porównania w krótszym horyzoncie, który bardziej odpowiada określonemu w ChPL przedmiotowym produktom leczniczym czasowi, po którym w przypadku braku efektu należy rozważyć przerwanie terapii.

W porównaniu z placebo oba leki wykazały przewagę w rozpatrywanym punkcie końcowym. Jednak w ramach porównania pośredniego wszystkie otrzymane wyniki były nieistotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w

Tab. 22.

**Tab. 22. Porównanie pośrednie sekukinumabu z certolizumabem w zakresie zmiany wyniku w skali BASDAI w krótkim i długim horyzoncie czasowym.**

Horyzont	Porównanie [MD (95% CI)]
16 tyg. (Sek) vs 12 tyg. (Cert 200 mg)	0,16 (-0,95; 1,27)
16 tyg. (Sek) vs 12 tyg. (Cert 400 mg)	0,06 (-1,00; 1,12)
16 tyg. (Sek) vs 24 tyg. (Cert 200 mg)	0,56 (-0,74; 1,86)
16 tyg. (Sek) vs 24 tyg. (Cert 400 mg)	0,56 (-0,74; 1,86)

Cert - certolizumab; Sek - sekukinumab; Plc - placebo; MD - różnica średnich; CI - przedział ufności;

## 2.6.1.5 Ocena aktywności choroby - ASDAS

### 2.6.1.5.1 Sekukinumab vs placebo

W abstrakcie konferencyjnym z badania MEASURE 2 oceniano zmianę aktywności choroby przy pomocy skali ASDAS (z wykorzystaniem CRP jako markera zapalnego) w 16. tygodniu w porównaniu ze stanem wyjściowym. W grupie stosującej sekukinumab wynik zmniejszył się średnio o 1,14 pkt., zaś w grupie placebo o 0,25 pkt. Różnicę średnich oszacowano na MD=-0,89, 95% CI=(-1,33; -0,45) - wynik wykazał istotną statystycznie przewagę sekukinumabu w porównaniu z placebo.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 23.

**Tab. 23. Zmiana wyniku w skali ASDAS (CRP) w 16. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) - sekukinumab vs placebo.**

Badanie	Horyzont [tyg.]	Sek			Plc			MD (95% CI)	p
		N	średnia	SD	N	średnia	SD		
MEASURE 2	16	72	-1,14	1,34	74	-0,25	1,34	-0,89 (-1,33; -0,45)	0,0001

Sek - sekukinumab; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p

### 2.6.1.5.2 Certolizumab vs placebo

W badaniu RAPID-axSpA oceniano zmianę aktywności choroby przy pomocy skali ASDAS w 12. i 24. tygodniu w porównaniu ze stanem wyjściowym. W grupie stosującej certolizumab w dawce 200 mg wynik zmniejszył się po 12 tyg. średnio o 1,8 pkt., zaś w grupie placebo o 0,6 pkt. Po 24 tyg. wynik zmniejszył się średnio o 1,9 w grupie certolizumabu i o 0,6 w grupie placebo. Różnicę średnich oszacowano na MD=1,20, 95% CI=(-1,90; -0,50) po 12 tyg. i MD=-1,30, 95% CI=(-2,06; -0,54) po 24 tyg.

W grupie stosującej certolizumab w dawce 400 mg wynik zmniejszył się średnio o 1,6 po 12 tyg. Po 24 tyg. wynik zmniejszył się średnio o 1,7 w grupie certolizumabu 400 mg. Różnicę średnich oszacowano na MD=-1,00, 95%CI=(-1,58; -0,42) po 12 tyg. i MD=-1,10, 95%CI=(-1,74; -0,46) po 24 tyg. Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę certolizumabu w porównaniu z placebo.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 24 i Tab. 25.

**Tab. 24. Zmiana wyniku w skali ASDAS (CRP) w 12./24. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) - certolizumab 200 mg vs placebo.**

Badanie	Horyzont [tyg.]	Cert 200 mg			Plc			MD (95% CI)	p
		N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA	12	65	-1,8	bd	57	-0,6	bd	-1,20 (-1,90; -0,50)	<0,001*
RAPID-axSpA	24	65	-1,9	bd	57	-0,6	bd	-1,30 (-2,06; -0,54)	<0,001*

Cert - certolizumab; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p

\*dane z publikacji Landewe 2013, do obliczeń MD przyjęto wartość p=0,001.

**Tab. 25. Zmiana wyniku w skali ASDAS (CRP) w 12./24. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) - certolizumab 400 mg vs placebo.**

Badanie	Horyzont [tyg.]	Cert 400 mg			Plc			MD (95% CI)	p
		N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-axSpA	12	56	-1,6	bd	57	-0,6	bd	-1,00 (-1,58; -0,42)	<0,001*
RAPID-axSpA	24	56	-1,7	bd	57	-0,6	bd	-1,10 (-1,74; -0,46)	<0,001*

Cert - certolizumab; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p

\*dane z publikacji Landewe 2013, do obliczeń MD przyjęto wartość p=0,001.

### 2.6.1.5.3 Porównanie pośrednie

Przeprowadzono porównanie pośrednie sekukinumabu vs certolizumab przez placebo, w dłuższym i krótszym horyzoncie czasowym, przy czym wyniki dla sekukinumabu pochodzą z 16. tygodnia. Wydaje się, że bardziej wiarygodne są porównania w krótszym horyzoncie, który bardziej odpowiada określonemu w ChPL przedmiotowym produktom leczniczym czasowi, po którym w przypadku braku efektu należy rozważyć przerwanie terapii.

W porównaniu z placebo oba leki wykazały przewagę w rozpatrywanym punkcie końcowym. Jednak w ramach porównania pośredniego wszystkie otrzymane wyniki były nieistotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 26.



**Tab. 26. Porównanie pośrednie sekukinumabu z certolizumabem w zakresie zmiany wyniku w skali ASDAS w krótkim i długim horyzoncie czasowym.**

Horyzont	Porównanie [MD (95% CI)]
16 tyg. (Sek) vs 12 tyg. (Cert 200 mg)	0,31 (-0,52; 1,14)
16 tyg. (Sek) vs 12 tyg. (Cert 400 mg)	0,11 (-0,62; 0,84)
16 tyg. (Sek) vs 24 tyg. (Cert 200 mg)	0,41 (-0,47; 1,29)
16 tyg. (Sek) vs 24 tyg. (Cert 400 mg)	0,21 (-0,57; 0,99)

Cert - certolizumab; Sek - sekukinumab; MD - różnica średnich; CI - przedział ufności;

## 2.6.1.6 Ocena sprawności fizycznej - BASFI

### 2.6.1.6.1 Sekukinumab vs placebo

W abstrakcie konferencyjnym z badania MEASURE 2 oceniano zmianę sprawności fizycznej przy pomocy skali BASFI w 16. tygodniu w porównaniu ze stanem wyjściowym. W grupie stosującej sekukinumab wynik zmniejszył się średnio o 2,15 pkt., zaś w grupie placebo o 0,37 pkt. Różnicę średnich oszacowano na MD=-1,78, 95% CI=(-2,65; -0,91) - wynik wykazał istotną statystycznie przewagę sekukinumabu w porównaniu z placebo.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 27.

**Tab. 27. Zmiana wyniku w skali BASFI w 16. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) - sekukinumab vs placebo.**

Badanie	Horyzont [tyg.]	Sek			Plc			MD (95% CI)	p
		N	średnia	SD	N	średnia	SD		
MEASURE 2	16	72	-2,15	2,69	74	-0,37	2,69	-1,78 (-2,65; -0,91)	0,0001

Sek - sekukinumab; Plc - placebo; MD - różnica średnich; SD - odchylenie standardowe; CI - przedział ufności; p - wartość p;

### 2.6.1.6.2 Certolizumab vs placebo

W badaniu RAPID-axSpA oceniano zmianę aktywności choroby przy pomocy skali BASFI w 12. i 24. tygodniu w porównaniu ze stanem wyjściowym. W grupie stosującej certolizumab w dawce 200 mg wynik zmniejszył się po 12 tyg. średnio o 1,7 pkt., zaś w grupie placebo o 0,6 pkt. Po 24 tyg. wynik zmniejszył się średnio o 2,4 w grupie certolizumabu i o 0,7 w grupie placebo. Różnicę średnich oszacowano na MD=-1,10, 95% CI=(-2,19; -0,01) po 12 tyg. i MD=-1,70, 95% CI=(-2,69; -0,71) po 24 tyg.

W grupie stosującej certolizumab w dawce 400 mg wynik zmniejszył się średnio o 1,7 po 12 tyg. Po 24 tyg. wynik zmniejszył się średnio o 2,3 w grupie certolizumabu 400 mg. Różnicę średnich oszacowano na MD=-1,10, 95% CI=(-2,16; -0,01) po 12 tyg. i MD=-1,60, 95% CI=(-2,53; -0,67) po 24 tyg. Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę certolizumabu w porównaniu z placebo.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 28 i Tab. 29.

**Tab. 28. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12./24. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) - certolizumab 200 mg vs placebo.**

Badanie	Horyzont [tyg.]	Cert 200 mg			Plc			MD (95% CI)	p
		N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-aXSpA	12	65	-1,7	bd	57	-0,6	bd	-1,10 (-2,19; -0,01)	<0,05*
RAPID-aXSpA	24	65	-2,4	bd	57	-0,7	bd	-1,70 (-2,69; -0,71)	<0,001*

Cert - certolizumab ; Plc - placebo ; MD - różnica średnich ; SD - odchylenie standardowe ; CI - przedział ufności ; p - wartość p

\*dane z publikacji Landewe 2013, do obliczeń MD przyjęto wartość p=0,05 i p=0,001.

**Tab. 29. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12./24. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) - certolizumab 400 mg vs placebo.**

Badanie	Horyzont [tyg.]	Cert 400 mg			Plc			MD (95% CI)	p
		N	średnia	SD	N	średnia	SD		
RAPID-aXSpA	12	56	-1,7	bd	57	-0,6	bd	-1,10 (-2,19; -0,01)	<0,05*
RAPID-aXSpA	24	56	-2,3	bd	57	-0,7	bd	-1,60 (-2,53; -0,67)	<0,001*

Cert - certolizumab ; Plc - placebo ; MD - różnica średnich ; SD - odchylenie standardowe ; CI - przedział ufności ; p - wartość p

\*dane z publikacji Landewe 2013, do obliczeń MD przyjęto wartość p=0,05 i p=0,001.

### 2.6.1.6.3 Porównanie pośrednie

Przeprowadzono porównanie pośrednie sekukinumabu vs certolizumab przez placebo, w dłuższym i krótszym horyzoncie czasowym, przy czym wyniki dla sekukinumabu pochodzą z 16. tygodnia. Wydaje się, że bardziej wiarygodne są porównania w krótszym horyzoncie, który bardziej odpowiada określonemu w ChPL przedmiotowym produktom leczniczym czasowi, po którym w przypadku braku efektu należy rozważyć przerwanie terapii.

W porównaniu z placebo oba leki wykazały przewagę w rozpatrywanym punkcie końcowym. Jednak w ramach porównania pośredniego wszystkie otrzymane wyniki były nieistotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 30.

**Tab. 30. Porównanie pośrednie sekukinumabu z certolizumabem w zakresie zmiany wyniku w skali BASFI w krótkim i długim horyzoncie czasowym.**

Horyzont	Porównanie [MD (95% CI)]
16 tyg. (Sek) vs 12 tyg. (Cert 200 mg)	-0,68 (-2,07; 0,71)
16 tyg. (Sek) vs 12 tyg. (Cert 400 mg)	-0,68 (-2,07; 0,71)
16 tyg. (Sek) vs 24 tyg. (Cert 200 mg)	-0,08 (-1,40; 1,24)
16 tyg. (Sek) vs 24 tyg. (Cert 400 mg)	-0,18 (-1,45; 1,09)



Cert - certolizumab; Sek - sekukinumab; MD - różnica średnich; CI - przedział ufności;

## 2.6.2 Analiza bezpieczeństwa

### 2.6.2.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

#### 2.6.2.1.1 Sekukinumab vs placebo

W badaniu MEASURE 2, w horyzoncie 16 tygodni, odsetek pacjentów doświadczających jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego wyniósł 65,3% w grupie stosującej sekukinumab i 63,5% w grupie placebo. Oszacowane - iloraz szans [OR=1,08, 95% CI=(0,55; 2,13)] oraz różnica ryzyka [RD=1,76 p.p., 95% CI=(-13,77; 17,30)] nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 31.

**Tab. 31. Zdarzenia niepożądane ogółem w ciągu 16 tygodni - sekukinumab vs placebo.**

Badanie	Horyzont [tyg.]	Sek n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
MEASURE 2	16	47/72 (65,3%)	47/74 (63,5%)	1,08 (0,55; 2,13)	0,823 9	1,76 (- 13,77; 17,30)	0,823 8	56,68 NNT (7,26 NNH; 5,78 NNT)

Sek - sekukinumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

#### 2.6.2.1.2 Certolizumab vs placebo

W badaniu RAPID-axSpA, w horyzoncie 24 tygodni, odsetek pacjentów doświadczających jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego wyniósł 75,7% w grupie stosującej sekukinumab i 62,6% w grupie placebo. Oszacowane - iloraz szans [OR=1,86, 95% CI=(1,13; 3,06)] oraz różnica ryzyka [RD=13,07 p.p., 95% CI=(2,28; 23,86)] uzyskały istotność statystyczną.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 32.

**Tab. 32. Zdarzenia niepożądane ogółem w ciągu 24 tygodni - certolizumab vs placebo.**

Badanie	Horyzont [tyg.]	Cert n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
RAPID-axSpA	24	165/218 (75,7%)	67/107 (62,6%)	1,86 (1,13; 3,06)	0,014 9	13,07 (2,28; 23,86)	0,017 6	7,65 NNT (4,19; 43,88) NNT

Cert - certolizumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe



### 2.6.2.1.3 Porównanie pośrednie

Przeprowadzono porównanie pośrednie sekukinumabu vs certolizumab przez placebo, wykorzystując jako miarę efektu zarówno iloraz szans, jak i różnicę ryzyka. Przedstawiono porównanie wyników z 16. tygodnia dla sekukinumabu i 24. dla certolizumabu.

W zakresie rozpatrywanego punktu końcowego otrzymane wyniki nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 33.

**Tab. 33. Porównanie pośrednie sekukinumabu z certolizumabem w zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem.**

Horyzont	Porównanie [OR (95% CI)]	Porównanie [RD (95% CI)]
16 tyg. (Sek) vs 24 tyg. (Cert)	0,58 (0,25; 1,35)	-11,31 (-30,22; 7,60)

Cert - certolizumab; Sek - sekukinumab; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; CI - przedział ufności;

### 2.6.2.2 Ciężkie zdarzenia niepożądane

#### 2.6.2.2.1 Sekukinumab vs placebo

W badaniu MEASURE 2, w horyzoncie 16 tygodni, odsetek pacjentów doświadczających poważnego zdarzenia niepożądanego wyniósł 5,6% w grupie stosującej sekukinumab i 4,1% w grupie placebo. Oszacowane - iloraz szans [OR=1,39, 95% CI=(0,30; 6,45)] oraz różnica ryzyka [RD=95% CI=(-5,44; 8,44)] nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 34.

**Tab. 34. Ciężkie zdarzenia niepożądane w ciągu 16 tygodni - sekukinumab vs placebo.**

Badanie	Horyzont [tyg.]	Sek n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (wp.p.)	p	
MEASURE 2	16	4/72 (5,6%)	3/74 (4,1%)	1,39 (0,30; 6,45)	0,672 4	1,50 (-5,44; 8,44)	0,671 6	66,60 NNT (18,38 NNH; 11,84 NNT)

Sek - sekukinumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

#### 2.6.2.2.1.1 Certolizumab vs placebo

W badaniu RAPID-axSpA, w horyzoncie 24 tygodni, odsetek pacjentów doświadczających ciężkiego zdarzenia niepożądanego wyniósł 3,2% w grupie stosującej sekukinumab i 6,5% w grupie placebo. Oszacowane - iloraz szans [OR=0,47, 95% CI=(0,16; 1,39)] oraz różnica ryzyka [RD=-3,33 p.p., 95% CI=(8,57; 1,91)] nie uzyskały istotności statystycznej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 35.

**Tab. 35. Ciężkie zdarzenia niepożądane w ciągu 24 tygodni - certolizumab vs placebo.**

Badanie	Horyzont [tyg.]	Cert n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (wp.p.)	P	
RAPID-aSpA	24	7/218 (3,2%)	7/107 (6,5%)	0,47 (0,16; 1,39)	0,173 1	-3,33 (-8,57; 1,91)	0,212 5	30,02 NNH (11,67 NNH; 52,46 NNT)

Cert - certolizumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

#### 2.6.2.2.1.2 Porównanie pośrednie

Przeprowadzono porównanie pośrednie sekukinumabu vs certolizumab przez placebo, wykorzystując jako miarę efektu zarówno iloraz szans, jak i różnicę ryzyka. Przedstawiono porównanie wyników z 16. tygodnia dla sekukinumabu i 24. dla certolizumabu.

W zakresie rozpatrywanego punktu końcowego otrzymane wyniki nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 36.

**Tab. 36. Porównanie pośrednie sekukinumabu z certolizumabem w zakresie ciężkiego zdarzenia niepożądanego.**

Horyzont	Porównanie [OR (95% CI)]	Porównanie [RD (95% CI)]
16 tyg. (Sek) vs 24 tyg. (Cert)	2,96 (0,45; 19,32)	4,83 (-3,87; 13,53)

Cert - certolizumab; Sek - sekukinumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; CI - przedział ufności;

#### 2.6.2.2.2 Zgony

##### 2.6.2.2.2.1 Sekukinumab vs placebo

W badaniu MEASURE 2 w rozpatrywanym horyzoncie czasowym nie odnotowano przypadków zgonu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 37.

**Tab. 37. Zgony w ciągu 16 tygodni - sekukinumab vs placebo.**

Badanie	Horyzont [tyg.]	Sek n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (wp.p.)	P	
MEASURE 2	16	0/72 (0,0%)	0/74 (0,0%)	-	-	0,00 (-2,64; 2,64)	1,0000	N.A. NNH (37,87 NNH; 37,87 NNT)

Sek - sekukinumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony



czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

#### 2.6.2.2.2 Certolizumab vs placebo

W badaniu RAPID-axSpA w horyzoncie 24 tygodni nie odnotowano przypadków zgonu.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 38.

**Tab. 38. Zgony w ciągu 24 tygodni - certolizumab vs placebo.**

Badanie	Horyzont [tyg.]	Cert n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
RAPID-axSpA	24	0/218 (0,0%)	0/107 (0,0%)	-	-	0,00 (-1,43; 1,43)	1,0000	N.A. NNH (70,04 NNH; 70,04 NNT)

Cert - certolizumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

#### 2.6.2.2.3 Porównanie pośrednie

Przeprowadzono porównanie pośrednie sekukinumabu vs certolizumab przez placebo, wykorzystując jako miarę różnicę ryzyka - nie było możliwości wyznaczenia ilorazu szans, ponieważ w żadnym z badań nie odnotowano przypadku zgonu. Przedstawiono porównanie wyników z 16. tygodnia dla sekukinumabu i 24. dla certolizumabu.

W zakresie rozpatrywanego punktu końcowego otrzymane wyniki nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 39.

**Tab. 39. Porównanie pośrednie sekukinumabu z certolizumabem w zakresie zgonów**

Horyzont	Porównanie [OR (95% CI)]	Porównanie [RD (95% CI)]
16 tyg. (Sek) vs 24 tyg. (Cert)	-	0,00 (-3,00; 3,00)

Cert - certolizumab; Sek - sekukinumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; CI - przedział ufności;

#### 2.6.2.2.3 Przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych

##### 2.6.2.2.3.1 Sekukinumab vs placebo

W badaniu MEASURE 2, w horyzoncie 16 tygodni, z powodu zdarzeń niepożądanych przerwało leczenie 6,9% pacjentów stosujących sekukinumab i 5,4% pacjentów stosujących placebo. Oszacowane - iloraz szans [OR=1,31, 95% CI=(0,34; 5,07)] oraz różnica ryzyka [RD=1,54, 95% CI=(-6,27; 9,35)] nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 40.



**Tab. 40. Przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych w ciągu 16 tygodni - sekukinumab vs placebo.**

Badanie	Horyzont [tyg.]	Sek n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (wp.p.)	P	
MEA-SURE 2	16	5/72 (6,9%)	4/74 (5,4%)	1,31 (0,34; 5,07)	0,6998	1,54 (-6,27; 9,35)	0,6994	64,98 NNT (15,94 NNH; 10,69 NNT)

Sek - sekukinumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

#### 2.6.2.2.3.2 Certolizumab vs placebo

W badaniu RAPID-a>SpA, w horyzoncie 24 tygodni, odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych wyniósł 2,8% w grupie stosującej sekukinumab i 1,9% w grupie placebo. Oszacowane - iloraz szans [OR=1,49, 95% CI=(0,29; 7,49)] oraz różnica ryzyka [RD=0,88 p.p., 95% CI=(-2,48; 4,24)] nie uzyskały istotności statystycznej.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 41.

**Tab. 41. Przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych w ciągu 24 tygodni - certolizumab vs placebo.**

Badanie	Horyzont [tyg.]	Cert n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (wp.p.)	P	
RAPID-a>SpA	24	6/218 (2,8%)	2/107 (1,9%)	1,49 (0,29; 7,49)	0,6313	0,88 (-2,48; 4,24)	0,6066	113,23 NNT (40,34 NNH; 23,56 NNT)

Cert - certolizumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

#### 2.6.2.2.3.3 Porównanie pośrednie

Przeprowadzono porównanie pośrednie sekukinumabu vs certolizumab przez placebo, wykorzystując jako miarę efektu zarówno iloraz szans, jak i różnicę ryzyka. Przedstawiono porównanie wyników z 16. tygodnia dla sekukinumabu i 24. dla certolizumabu.

W zakresie rozpatrywanego punktu końcowego otrzymane wyniki nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 42.

**Tab. 42. Porównanie pośrednie sekukinumabu z certolizumabem w zakresie przerwania badania z powodu zdarzeń niepożądanych.**

Horyzont	Porównanie [OR (95% CI)]	Porównanie [RD (95% CI)]
16 tyg. (Sek) vs 24 tyg. (Cert)	0,88 (0,11; 7,28)	0,66 (-7,84; 9,16)

Cert - certolizumab; Sek - sekukinumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; CI - przedział ufności;

## 2.6.2.2.4 Infekcje

### 2.6.2.2.4.1 Sekukinumab vs placebo

W badaniu MEASURE 2, w horyzoncie 16 tygodni, odsetek pacjentów doświadczających infekcji lub infestacji wyniósł 33,3% w grupie stosującej sekukinumab i 27,0% w grupie placebo. Oszacowane - iloraz szans [OR=1,35, 95% CI=(0,66; 2,74)] oraz różnica ryzyka [RD=6,31 p.p., 95% CI=(-8,56; 21,17)] nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 43.

**Tab. 43. Infekcje lub infestacje w ciągu 16 tygodni - sekukinumab vs placebo.**

Badanie	Horyzont [tyg.]	Sek n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
MEASURE 2	16	24/72 (33,3%)	20/74 (27,0%)	1,35 (0,66; 2,74)	0,4070	6,31 (-8,56; 21,17)	0,4057	15,86 NNT (11,68 NNH; 4,72 NNT)

Sek - sekukinumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

### 2.6.2.2.4.2 Certolizumab vs placebo

W badaniu RAPID-a $\times$ SpA, w horyzoncie 24 tygodni, odsetek pacjentów doświadczających infekcji wyniósł 38,5% w grupie stosującej sekukinumab i 23,4% w grupie placebo. Oszacowane - iloraz szans [OR=2,06, 95% CI=(1,22; 3,47)] oraz różnica ryzyka [RD=15,17 p.p., 95% CI=(4,87; 25,46)] uzyskały istotność statystyczną.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 44.

**Tab. 44. Infekcje w ciągu 24 tygodni - certolizumab vs placebo.**

Badanie	Horyzont [tyg.]	Cert n/N (%)	Plc n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
RAPID-a $\times$ SpA	24	84/218 (38,5%)	25/107 (23,4%)	2,06 (1,22; 3,47)	0,0070	15,17 (4,87; 25,46)	0,0039	6,59 NNT (3,93;

								20,53)
								NNT

Cert - certolizumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; NNT - liczba osób wymagających leczenia; NNH - liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; CI - przedział ufności; p - wartość p; p.p. - punkty procentowe

#### 2.6.2.2.4.3 Porównanie pośrednie

Przeprowadzono porównanie pośrednie sekukinumabu vs certolizumab przez placebo, wykorzystując jako miarę efektu zarówno iloraz szans, jak i różnicę ryzyka. Przedstawiono porównanie wyników z 16. tygodnia dla sekukinumabu i 24. dla certolizumabu.

W zakresie rozpatrywanego punktu końcowego otrzymane wyniki nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 45.

**Tab. 45. Porównanie pośrednie sekukinumabu z certolizumabem w zakresie infekcji.**

Horyzont	Porównanie [OR (95% CI)]	Porównanie [RD (95% CI)]
16 tyg. (Sek) vs 24 tyg. (Cert)	0,66 (0,27; 1,58)	-8,86 (-26,94; 9,22)

Cert - certolizumab; Sek - sekukinumab; Plc - placebo; OR - iloraz szans; RD - różnica ryzyka; CI - przedział ufności;

## 2.7 Dyskusja

W ramach niniejszej analizy (oprócz 1 badania RCT dla sekukinumabu) włączono dodatkowo 1 badanie (4 publikacje i 34 abstrakty konferencyjne) dla certolizumabu.

Włączone badania różniły się jakością. Badanie MEASURE 2 dotyczące sekukinumabu cechowało niskie ryzyko błędu systematycznego według kryteriów Cochrane. W przypadku badania dla sekukinumabu ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono na niejasne.

Głównym kryterium włączania pacjentów do badania dla sekukinumabu było rozpoznanie ZZSK według zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich, natomiast dla certolizumabu - rozpoznanie ZZSK według kryteriów ASAS axSpA (ok 55% pacjentów spełniało zmodyfikowane kryteria nowojorskie). Jest to niewątpliwe ograniczenie niniejszego porównania.

**W analizie, w zakresie wszystkich punktów końcowych nie odnotowano różnic między rozważaną interwencją a certolizumabem** - wyniki porównania były nieistotne statystycznie. Na podstawie powyższej analizy można zatem stwierdzić, że brak jest statystycznie istotnych różnic w skuteczności i bezpieczeństwie sekukinumabu w porównaniu do certolizumabu.



## 2.8 Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań porównujących bezpośrednio przedmiotowy produkt leczniczy z sekukinumabem. Opracowanie wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa możliwe było zatem wyłącznie w oparciu o wyniki porównań pośrednich. Należy zauważyć, że wnioskowanie to wiąże się z dużą niepewnością.

Kolejnym problemem może być mała liczba badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa dla certolizumabu i sekukinumabu - zidentyfikowano jedno randomizowane badanie dla każdej z terapii.

Pozostałe ograniczenia opisano w AKL 2016.

## 2.9 Wnioski

Na podstawie przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że brak jest znaczących różnic w skuteczności i bezpieczeństwie sekukinumabu w porównaniu do certolizumabu. Z tego względu w analizie ekonomicznej w porównaniu sekukinumabu z certolizumabem należy ograniczyć się do minimalizacji kosztów.

## 3 Analiza ekonomiczna

### 3.1 Wprowadzenie

Ze względu na konieczność dostosowania analizy ekonomicznej do nowych zapisów programu „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICCD-10 M 45).” – obecnie proponowana nazwa, przygotowano aktualne modele analizy minimalizacji kosztów (CMA) oraz analizy kosztów-użyteczności (CUA).

W obu analizach uwzględniono następujące zmiany:

- wprowadzenie dodatkowego leku w programie: certolizumabu, który uwzględniono jako nowy komparator,
- zmianę częstotliwości monitorowania pacjentów wg poniższych zapisów:

*„Monitorowanie terapii inhibitorem TNF alfa - po 90 dniach ( $\pm 14$  dni) i 180 dniach ( $\pm 28$  dni) od pierwszego podania substancji czynnej [...] Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach ( $\pm 28$  dni).”*

*„Monitorowanie terapii sekukinumabem – po 120 dniach ( $\pm 14$  dni) i 210 dniach ( $\pm 28$  dni) od pierwszego podania substancji czynnej [...] Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach ( $\pm 28$  dni).”*

- zmianę definicji adekwatnej odpowiedzi na leczenie wg. zapisu:

*„Adekwatna odpowiedź na leczenie:*

- 1) *po 3 miesiącach ( $\pm 14$  dni) terapii inhibitorem TNF alfa lub po 4 miesiącach ( $\pm 14$  dni) terapii sekukinumabem zmniejszenie wartości BASDAI  $\geq 50\%$  lub  $\geq 2$  jednostki albo zmniejszenie wartości ASDAS o  $50\%$  lub  $\geq 1,1$  jednostki w stosunku do wartości sprzed leczenia;*
- 2) *po 6 miesiącach ( $\pm 28$  dni) terapii inhibitorem TNF alfa lub po 7 miesiącach ( $\pm 28$  dni) terapii sekukinumabem uzyskanie niskiej aktywności choroby mierzonej wartością BASDAI  $< 3$  albo ASDAS  $< 1,3$ .”*

- zmianę kryteriów wyłączenia z programu głównie wg. zapisu:

*„3) utrzymanie się przez okres 11-15 miesięcy niskiej aktywności choroby wyrażonej wartością BASDAI  $< 3$  lub ASDAS  $< 1,3$ .”*

- zmianę czasu leczenia w programie wg. zapisu:

*„2) Czas leczenia daną substancją czynną w ramach programu przy pierwszym podawaniu leku biologicznego nie może być dłuższy niż 18 miesięcy [...]”*

- aktualizację kosztów, parametrów klinicznych oraz progu opłacalności (w CUA).

## 3.2 Opis modelu – ogólna metodyka analizy ekonomicznej

Jak przedstawiono w 3.1 zapisy programu lekowego zmieniły się w znaczący sposób, toteż konieczne było dostosowania ogólnej metodyki analizy do obecnego kształtu programu.

Podstawową koncepcję modelu pozostawiono w formie niezminionej w porównaniu do modelu opisanego w raporcie HTA przygotowanym i złożonym w 2016 r., tj.

- oba modele (tj. porównanie sekukinumabu z inhibitorami TNF- $\alpha$  w formie analizy minimalizacji kosztu oraz z placebo w formie analizy kosztów użyteczności) są do siebie bardzo zbliżone – w CUA uwzględniono dodatkowo użyteczności poszczególnych stanów zdrowia,
- głównym założeniem modelu było jak najbardziej rzeczywiste odzwierciedlenie leczenia pacjentów w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICCD-10 M 45).”,
- wykorzystany model można traktować jako model Markowa z prawdopodobieństwami przejścia zmieniającymi się w zależności od etapu i wyników leczenia w programie lekowym,
- w modelu zastosowano czterotygodniowe cykle i przyjęto założenie, że rok kalendarzowy składa się z 52 tygodni (czyli jeden miesiąc składa się z ok 4,33 tyg.).

W przedstawionym poniżej modelu pacjenci z aktywną chorobą rozpoczynają leczenie w 1. cyklu. Po 120 dniach (ok. 17 tygodniach), a więc w 5. cyklu (a w przypadku aktywnych komparatorów po 90 dniach, czyli w 4. cyklu) u pacjentów zostaje oceniona odpowiedź na leczenie (wg pierwszej części definicji adekwatnej odpowiedzi). W przypadku braku odpowiedzi pacjenci są wykluczani z dalszej terapii w ramach programu lekowego. Jeżeli zaś wystąpiła u nich odpowiedź, kontynuują leczenie. Założono, że już w 17./13. tygodniu część pacjentów spełnia równocześnie kryteria niskiej aktywności choroby. U kolejnej grupy pacjentów takie kryteria odnotowuje się przy następnym wizycie monitorującej (odbywającej się po 180 dniach, 26 tyg. – w przypadku aktywnych komparatorów i po 210 dniach, 28 tyg. – w przypadku sekukinumabu od pierwszego podania). Na tej wizycie również zostaje oceniona odpowiedź pacjentów, jednak wg drugiej części definicji. W przypadku braku niskiej aktywności choroby, pacjenci są wykluczani z dalszej terapii w ramach programu lekowego. Założono, że w przypadku obu grup pacjentów, niska aktywność choroby utrzyma się przez kolejne 15 miesięcy (założono maksymalny okres utrzymywania niskiej aktywności, ze względu na fakt, że prawdopodobnie i pacjenci i klinicyści będą dążyli do jak najdłuższego leczenia w ramach programu). W modelu założono zatem, że po 15 miesiącach od pierwszej oceny odpowiedzi (ok. 65 tyg.), czyli w 21. cyklu w przypadku sekukinumabu i w 20. cyklu w przypadku aktywnych komparatorów, pacjenci zostaną wyłączeni z programu lekowego. Po wyłączeniu pacjenci nie generują kosztów. Pacjenci w rzeczywistości pozostają przez pewien okres w stanie remisji, horyzont modelu jednak nie uwzględnia pacjentów, którzy z tego stanu wychodzą. Pacjenci, u których zaobserwowano



niską aktywność dopiero podczas drugiej wizyty nie zostaną wykluczeni z programu, ponieważ wcześniej nastąpi to z ze względu na maksymalny czas pozostawania w programie (18 miesięcy). Pozostali pacjenci kontynuują leczenie.

Dodatkowo, jak w poprzednim modelu, założono, że pacjenci mogą przerwać leczenie z innych powodów lub mogą (zarówno w programie, jak i poza programem) umrzeć. W CMA modelowanie kończy się, gdy wg. nowych zapisów programu wszyscy pacjenci kończą przyjmowanie leków (tj. po 18 miesiącach – po 20 cyklach). W QJA wydłużono okres modelowania do 24 cykli ze względu na to, że dopiero po 20 cyklach pacjenci przechodzą w stan remisji. Wydłużony horyzont, który uwzględnia również tych pacjentów, lepiej odzwierciedla korzyści ze stosowania leku.

Do niniejszego opracowania załączono plik MS Excel umożliwiający powtórzenie i zweryfikowanie wszystkich przeprowadzonych obliczeń.

### 3.2.1 Parametry kliniczne

W analizie przyjęto parametry kliniczne zdefiniowane w poprzedniej wersji dokumentu lub zmodyfikowane ze względu na nowe założenia modelu:

- prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie po 3 (dla komparatorów lub po 4 dla sekukinumabu) miesiącach od rozpoczęcia terapii – parametr nie uległ zmianie w porównaniu do wartości z oryginalnego modelu (brak podstaw, aby przypuszczać, że nowe zapisy programu spowodują zmianę w tym zakresie – definicja odpowiedzi jest bardzo zbliżona),
- prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu nieuzyskania niskiej aktywności choroby po 6 (dla komparatorów i 7 dla sekukinumabu) miesiącach od rozpoczęcia terapii – parametr został określony przez odsetek pacjentów z niską odpowiedzią po ok. 24 tyg. – na podstawie badań klinicznych;
- prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby trwającej nieprzerwanie przez 15 miesięcy – parametr został określony przez odsetek pacjentów z niską odpowiedzią po ok. 12 tyg. – na podstawie badań klinicznych (założono, że wszyscy pacjenci nie utracą odpowiedzi),
- prawdopodobieństwo przerwania leczenia z innych przyczyn – parametr nie uległ zmianie,
- prawdopodobieństwo zgonu – parametr nie uległ zmianie.

Parametr prawdopodobieństwa przerwania leczenia z powodu nieuzyskania niskiej aktywności choroby po 6 (dla komparatorów i 7 dla sekukinumabu) miesiącach od rozpoczęcia terapii zmieniono w porównaniu do poprzedniej wersji modelu z 2016 r., gdyż ankieta była wypełniana, gdy obowiązywały inne zapisy programu i zachowanie pacjentów i klinicystów mogło to odzwierciedlać (część parametrów ma charakter subiektywny). Przy obecnych zapisach programu bardziej wiarygodne są dane z badań klinicznych (poprzednio pacjenci mogli preferować nieutrzymywanie się niskiej aktywności, gdyż prowadziło to do wyłączenia z programu) - obecnie pacjenci wolą utrzymać niską aktywność, więc wyższe odsetki z RCT wydają się bardziej wiarygodne.

W przypadku parametrów przyjętych na podstawie średniej z wyników badań klinicznych dla interwencji i komparatorów – parametry zaktualizowano o dodatkowe dane z badania RAPID-axSpA dla certolizumabu.

Szacowane parametry, które w modelu uległy zmianie:

1. prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu niezyskania niskiej aktywności choroby po 6/7 miesiącach od rozpoczęcia terapii (parametr został określony przez odsetek pacjentów z niską aktywnością ZZSK wśród pacjentów z odpowiedzią po 24 tyg.) na podstawie badań klinicznych oraz
2. prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby trwającej nieprzerwanie przez 15 miesięcy (parametr został określony przez odsetek pacjentów z niską aktywnością ZZSK wśród pacjentów z odpowiedzią po 12 tyg.) na podstawie badań klinicznych,

przedstawiono poniżej. Oszacowania przeprowadzono według dokumentu AE 2016. Przeprowadzono oszacowanie odsetka pacjentów z redukcją BASDAI o co najmniej 50% w 12.-16. tygodniu (por. Tab. 46) oraz na tej podstawie odsetków pacjentów z niską aktywnością choroby wśród pacjentów z odpowiedzią (por. Tab. 47).

**Tab. 46. Odsetek pacjentów z redukcją BASDAI o co najmniej 50% w 12.-16. tygodniu.**

Skrót nazwy badania*	Horyzont	n	N
<b>sekukinumab</b>			
MEASURE 2	16 tyg.	22	72
<b>adalimumab</b>			
ATLAS	12 tyg.	94	208
Huang 2014	12 tyg.	114	229
<b>etanercept</b>			
SPINE	12 tyg.	18	39
van der Heijde 2006	12 tyg.	93	155
Barkham 2010	12 tyg.	7	12
<b>golimumab</b>			
Bao 2014	12 tyg.	31	108
GO-RAISE	14 tyg.	61	138
<b>infliksymab</b>			
Braun 2002	12 tyg.	18	34
<b>certolizumab</b>			
RAPID-axSpA	12 tyg.	97	218
	Suma	458	995
<b>Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI 50</b>			<b>45,8%</b>
<b>Odsetek pacjentów bez odpowiedzi BASDAI 50</b>			<b>54,2%</b>

\*Wyczerpujące dane bibliograficzne dotyczące podanych badań zamieszczono w [AKL 2016] lub zestawiono w niniejszym dokumencie.

**Tab. 47. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali BASDAI <3 w 24. tygodniu leczenia**

Skrót nazwy badania*	Horyzont	n	N
<b>golimumab</b>			
Bao 2014	16 tyg.	32	108
Bao 2014	24 tyg.	39	108
<b>infliksymab</b>			
Braun 2002	12 tyg.	18	34
ASSERT	24 tyg.	98	201
Suma (po 12 tyg.)		50	142
Suma (po 24 tyg.)		137	309
Odsetek pacjentów z niską aktywnością ZZSK po 12 tyg.			35,2%
Odsetek pacjentów z niską aktywnością ZZSK po 24 tyg.			44,3%
<b>Odsetek pacjentów z niską aktywnością ZZSK wśród pacjentów z odpowiedzią po 12 tyg.</b>			<b>77,0%</b>
<b>Odsetek pacjentów z niską aktywnością ZZSK wśród pacjentów z odpowiedzią po 24 tyg.</b>			<b>96,9%</b>

\*Wyczerpujące dane bibliograficzne dotyczące podanych badań zamieszczono w [AKL 2016] lub zestawiono w niniejszym dokumencie.

### 3.2.2 Dane demograficzne

Dane demograficzne pozostawiono niezmiennymi względem poprzedniego opracowania. Zaktualizowano jedynie średni wiek populacji docelowej (parametr ten zaktualizowano o dane dla certolizumabu z badania RAPID-axSpA) wg. Tab. 48.

**Tab. 48. Oszacowanie średniego wieku populacji docelowej.**

Skrót nazwy badania*	Grupa	N	% N	Średni wiek [lata]	SD
MEASURE 2	Plc	74	3,6%	43,6	13,2
	Sek	72	3,5%	41,9	12,5
ATLAS	Plc	107	5,1%	43,4	11,3
	Ada	208	10,0%	41,7	11,7
M03-606	Plc	44	2,1%	40,0	10,9
	Ada	38	1,8%	41,9	11,1
Pedersen 2016	Plc	27	1,3%	37,5	9,4
	Ada	25	1,2%	39,6	12,4
Hu 2012	Plc	20	1,0%	27,4	7,2
	Ada	26	1,3%	28,2	6,9
Huang 2014	Plc	115	5,5%	29,6	7,5
	Ada	229	11,0%	30,1	8,7
Davis 2003	Plc	139	6,7%	41,9	(18-65)
	Eta	138	6,6%	42,1	(24-70)



Skrót nazwy badania*	Grupa	N	% N	Średni wiek [lata]	SD
van der Heijde 2006	Plc	51	2,5%	40,1	10,9
	Eta	155	7,5%	41,5	11
Calin 2004	Plc	39	1,9%	40,7	11,4
	Eta	45	2,2%	45,3	9,5
Barkham 2010	Plc	20	1,0%	39,4	10,1
	Eta	20	1,0%	40,8	9,7
Gorman 2002	Plc	20	1,0%	39,0	10
	Eta	20	1,0%	38,0	10
SPINE	Plc	43	2,1%	48,0	10
	Eta	39	1,9%	46,0	11
Bao 2014	Plc	105	5,1%	30,6	8,6
	Gol	108	5,2%	30,5	0,27
Tam 2014	Plc	21	1,0%	34,2	10
	Gol	20	1,0%	35,6	9,93
Braun 2002	Plc	35	1,7%	39,0	9,1
	Inf	34	1,6%	40,6	8
Marzo-Ortega 2005	Plc	14	0,7%	39,0	(30-56)
	Inf	28	1,3%	41,0	(28-74)
RAPID-aXpA	Plc	107	4,5%	39,9	12,4
	Cer	218	9,1%	39,4	(11,3-11,9)
<b>Średni wiek</b>				<b>38,5</b>	

Plc - placebo, ada - adalimumab, eta - etanercept, gol - golimumab, inf - infliksymab, sek - sekukinumab

\*Wyczerpujące dane bibliograficzne dotyczące podanych badań zamieszczono w [AKL 2016] lub zestawiono w niniejszym dokumencie.

### 3.2.3 Koszty terapii sekukinumabem

Koszty pozostawiono jednakowe jak w AE 2016, zarówno koszty substancji czynnej, koszty monitorowania, koszty kwalifikacji do programu lekowego oraz koszty podania.

### 3.2.4 Użyteczności

Użyteczności pozostawiono bez zmian w porównaniu do AE 2016.

## 3.3 Analiza minimalizacji kosztów (CMA)

Analizę przeprowadzono zgodnie z ogólnym opisem przedstawionym powyżej oraz szczegółami przedstawionymi w AE 2016.

Wprowadzono jedynie zmiany w kosztach terapii inhibitorami TNF-alfa (aktualizacja), dodatkowo wprowadzając koszt certolizumabu na podstawie kosztu leku Cimzia® wg dostępnych danych.

Koszty oszacowano wg opisu przedstawionego w AE 2016, z wykorzystaniem najbardziej aktualnych danych – Komunikatu DGL dotyczącego wartości wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń 2017), Komunikatu DGL dotyczącego wartości wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń-czerwiec 2016), na podstawie którego szacowano udziały poszczególnych prezentacji oraz Obwieszczenia z dnia 26 kwietnia 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2017 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.51).

Dawkowanie komparatorów przyjęto jak w AE 2016, natomiast certolizumabu wg ChPL certolizumab: 400 mg w tygodniach 0., 2. i 4. oraz 200 mg co 2 tyg. w dalszym okresie.

Poniżej przedstawiono koszty inhibitorów TNF-alfa przyjęte w CMA (por. Tab. 49).

**Tab. 49. Koszty inhibitorów TNF-alfa przyjęte w CMA.**

Substancja czynna	Dawka [mg]	Średnia cena za mg [PLN]	Cena [PLN]
adalimumab	40	51,67	2 066,7
certolizumab	200	7,34	1 467,7
etanercept	50	15,73	786,7
golimumab	50	69,45	3 472,4
infliksymab	5 mg · średnia masa ciała = 355,6	11,62	4 133,3

W ramach analizy progowej i analizy CER:

- wyznaczono CER, czyli iloraz kosztów terapii wszystkimi rozważanymi lekami i oszacowanej liczby QALY,
- obliczono cenę zbytu netto sekukinumabu, przy której całkowite koszty terapii przedmiotowym produktem leczniczym i „mixem” terapii, ważonym ich udziałami w programie lekowym od stycznia do czerwca 2016 r. ulegają zrównaniu.

Dane dotyczące udziałów pochodzą ze sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2016 r. [NFZ 2016] i są szacowane na podstawie liczby osób objętych programem dotyczącym ZZSK, stosujących poszczególne substancje czynne. Udziały dla certolizumabu przyjęto na podstawie historycznych udziałów golimumabu między marcem a grudniem 2014 r., tj. założono, że dynamika wejścia nowego leku na rynek będzie przypominała dynamikę wchodzenia golimumabu w 2014 r. Następnie wszystkie udziały skorygowano do udziałów względnych (por. Tab. 50), tj. przeskalowano proporcjonalnie, aby suma wynosiła 100%.

**Tab. 50. Udziały inhibitorów TNF-alfa refundowanych w ramach programu lekowego dotyczącego ZZSK**

Lek	Styczeń-czerwiec 2016	Korekta wzgl. udziały względne
adalimumab	42,76% (=892/2086)	40,5%
etanercept	39,88% (=832/2086)	37,7%
golimumab	12,13% (=253/2086)	4,9%

Lek	Styczeń-czerwiec 2016	Korekta uwzgl. udziały względne
infliksymab	5,23% (=109/2086)	11,5%
certolizumab	5,70%	5,4%

### 3.4 Analiza użyteczności kosztów (CUA)

Analizę przeprowadzono zgodnie z opisem w AE 2016. Jak opisano wcześniej – przyjęto dłuższy horyzont (34 cykle, tj. ok. 21 miesięcy) aby uwzględnić także skutki przechodzenia pacjentów w stan remisji po stosowaniu sekukinumabu. Dodatkowo wprowadzono zmianę w częstotliwości monitorowania w grupie placebo – przyjęto częstotliwość monitorowania komparatorów w programie (czyli konserwatywnie przyjęto rzadsze monitorowanie niż w oryginalnym modelu CUA z raportu HTA złożonego w 2016).

W analizie progowej uwzględniono aktualny próg opłacalności tj. 130 002 PLN.

### 3.5 Zakres analizy wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ wartości parametrów wiążących się z największą niepewnością na wyniki CMA i CUA. I tak, rozważono następujące scenariusze:

1. przyjęto alternatywny zestaw parametrów dotyczących skuteczności leczenia – wszystkie parametry na podstawie badań klinicznych, również ocena odpowiedzi (wg Tab. 46);
2. zgodnie z najnowszymi zaleceniami AOTMiT [AOTMiT 2016] testowano alternatywny zestaw stóp dyskontowania, tj. 0% dla efektów zdrowotnych i kosztów.

W ramach analizy przeprowadzono ponadto probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA).

**Tab. 51. Wartości wykorzystane w PSA - parametry kliniczne.**

Parametr	Rozkład	Wartość podstawowa, n/N(%)
Odsetek pacjentów z niską aktywnością ZZSK po 12 tyg.	$N(0,352; 0,04)$	50/142 (35,2%)
Odsetek pacjentów z niską aktywnością ZZSK po 24 tyg.	$N(0,443; 0,028)$	137/309 (44,3%)

### 3.6 Walidacja modelu

Walidacji modelu dokonano wg. AE 2016.

Wszystkie testy wykazały zgodność z oczekiwanymi rezultatami, a zatem model przeszedł pozytywnie walidację.



## 3.7 Wyniki

### 3.7.1 Analiza minimalizacji kosztów

#### 3.7.1.1 Analiza podstawowa

Szczegóły dotyczące kosztów także pozostałych terapii (kosztów substancji czynnych i innych składowych), jak i sekukinumabu bez uwzględnienia zaproponowanego RSS przedstawiono w Tab. 52. Z kolei oszacowanie liczby QALY, konieczne do obliczenia CER zamieszczono w Tab. 53. Warto zauważyć, że dla wszystkich inhibitorów TNF-alfa liczba QALY jest taka sama z powodu przyjęcia takich samych parametrów skuteczności klinicznej. Z kolei w przypadku sekukinumabu liczba QALY jest nieco niższa (mimo identycznych parametrów), co wynika z dłuższego okresu indukcji leku (horyzont nie uwzględnia w przypadku sekukinumabu pacjentów, którzy pozostawali w stanie remisji).

**Tab. 52. Wyniki analizy podstawowej CMA - koszty terapii (wszystkie kwoty podano w PLN).**

Lek	Koszt leku	Koszt podania	Koszty monitorowania	Koszt włączenia	Suma
sekukinumab RSS		104,00	1 721,46	325,00	
sekukinumab bez RSS					
adalimumab	61 351,52	104,00	1 879,28		63 659,80
etanercept	46 708,61	104,00			49 016,90
infliksymab	36 956,85	4 184,45			43 345,59
golimumab	48 684,38	104,00			50 992,67
certolizumab	15 612,71	104,00			17 921,00
<b>mix</b>	<b>50 699,61</b>	<b>305,90</b>			<b>53 209,79</b>
<b>Koszty inkrementalne - sekukinumab (RSS) vs</b>					
adalimumab		0,00	-157,82	0,00	
etanercept		0,00			
infliksymab		-4 080,45			
golimumab		0,00			
certolizumab		0,00			
<b>mix</b>		<b>-201,90</b>			
<b>Koszty inkrementalne - sekukinumab (bez RSS) vs</b>					
adalimumab		0,00	-157,82	0,00	
etanercept		0,00			

Lek	Koszt leku	Koszt podania	Koszty monitorowania	Koszt włączenia	Suma
infliksymab		-4 080,45			
golimumab		0,00			
certolizumab		0,00			
<b>mix</b>		<b>-201,90</b>			

**Tab. 53. Wyniki analizy podstawowej CMA - efekty zdrowotne.**

Lek	QALY
sekukinumab	0,9915
adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab	1,0169

**Tab. 54. Wyniki analizy podstawowej CMA - CER i cena progowa sekukinumabu.**

Lek	CER [PLN/QALY]	Cena progowa sekukinumabu [PLN]
sekukinumab RSS		
sekukinumab bez RSS		
adalimumab	63 379,75	
etanercept	48 801,26	
infliksymab	43 154,91	
golimumab	50 768,34	
certolizumab	17 842,16	
<b>mix</b>	<b>52 975,71</b>	

### 3.7.1.2 Analiza wrażliwości. Scenariusz 1

W ramach scenariusza 1 analizy wrażliwości testowano alternatywny zestaw parametrów dotyczących skuteczności sekukinumabu i komparatorów (wszystkie parametry na podstawie badań klinicznych).

[REDACTED]

[REDACTED] Szczegóły dotyczące kosztów także pozostałych terapii (kosztów substancji czynnych i innych składowych), jak i sekukinumabu bez uwzględnienia zaproponowanego RSS przedstawiono w Tab. 55. Z kolei oszacowanie liczby QALY, konieczne do obliczenia CER zamieszczono w Tab. 56. Warto zauważyć, że dla wszystkich inhibitorów TNF-alfa liczba QALY jest taka sama z powodu przyjęcia takich samych parametrów skuteczności klinicznej. Z kolei w przypadku sekukinumabu liczba QALY jest nieco niższa (mimo identycznych parametrów), co wynika z dłuższego okresu indukcji leku (horyzont nie uwzględnia w przypadku sekukinumabu pacjentów, którzy pozostawali w stanie remisji).

[REDACTED]

**Tab. 55. Wyniki analizy wrażliwości - scenariusz 1 CMA - koszty terapii (wszystkie kwoty podano w PLN).**

Lek	Koszt leku	Koszt podania	Koszty monitorowania	Koszt włączenia	Suma
sekukinumab RSS		104,00	897,60	325,00	
sekukinumab bez RSS					
adalimumab	37 849,77	104,00	979,89		39 258,66
etanercept	28 816,08	104,00			30 224,97
infliksymb	25 179,46	2 850,95			29 335,30
golimumab	30 307,75	104,00			31 716,64
certolizumab	10 915,22	104,00			12 324,11
<b>mix</b>	<b>31 496,50</b>	<b>239,92</b>			<b>33 041,31</b>
<b>Koszty inkrementalne - sekukinumab (RSS) vs</b>					
adalimumab		0,00	-82,29	0,00	
etanercept		0,00			
infliksymb		-2 746,95			
golimumab		0,00			
certolizumab		0,00			
<b>mix</b>		<b>-135,92</b>			
<b>Koszty inkrementalne - sekukinumab (bez RSS) vs</b>					
adalimumab		0,00	-82,29	0,00	
etanercept		0,00			
infliksymb		-2 746,95			
golimumab		0,00			
certolizumab		0,00			
<b>mix</b>		<b>-135,92</b>			

**Tab. 56. Wyniki analizy wrażliwości - scenariusz 1 CMA - efekty zdrowotne.**

Lek	QALY
sekukinumab	0,9320
adalimumab, etanercept, infliksymb, golimumab	0,9377

**Tab. 57. Wyniki analizy wrażliwości - scenariusz 1 CMA - CER i cena progowa sekukinumabu.**

Lek	CER [PLN/QALY]	Cena progowa sekukinumabu [PLN]
sekukinumab RSS		
sekukinumab bez RSS		
adalimumab	42 376,97	
etanercept	32 625,73	
infliksymb	31 665,40	
golimumab	34 235,89	



Lek	CER [PLN/QALY]	Cena progowa sekukinumabu [PLN]
ce rtolizumab	13 303,02	
<b>mix</b>	<b>35 665,77</b>	

### 3.7.1.3 Analiza wrażliwości. Scenariusz 2

W ramach scenariusza 2 analizy wrażliwości nie dyskutowano kosztów ani efektów zdrowotnych.

Szczegóły dotyczące kosztów także pozostałych terapii (kosztów substancji czynnych i innych składowych), jak i sekukinumabu bez uwzględnienia zaproponowanego RSS przedstawiono w Tab. 58. Z kolei oszacowanie liczby QALY, konieczne do obliczenia CER zamieszczono w Tab. 59. Warto zauważyć, że dla wszystkich inhibitorów TNF-alfa liczba QALY jest taka sama z powodu przyjęcia takich samych parametrów skuteczności klinicznej. Z kolei w przypadku sekukinumabu liczba QALY jest nieco niższa (mimo identycznych parametrów), co wynika z dłuższego okresu indukcji leku (horyzont nie uwzględnia w przypadku sekukinumabu pacjentów, którzy pozostawali w stanie remisji).

**Tab. 58. Wyniki analizy wrażliwości - scenariusz 2 CMA - koszty terapii (wszystkie kwoty podano w PLN).**

Lek	Koszt leku	Koszt podania	Koszty monitorowania	Koszt włączenia	Suma
sekukinumab RSS		104,00	1 747,18	325,00	
sekukinumab bez RSS					
adalimumab	62 191,85	104,00	1 884,77		64 505,62
etanercept	47 348,38	104,00			49 662,15
infliksymab	37 372,06	4 231,47			43 813,30
golimumab	49 377,60	104,00			51 691,37
ce rtolizumab	15 758,29	104,00			18 072,06
<b>mix</b>	<b>51 388,89</b>	<b>308,23</b>			<b>53 906,89</b>
<b>Koszty inkrementalne - sekukinumab (RSS) vs</b>					
adalimumab		0,00	-137,60	0,00	
etanercept		0,00			
infliksymab		-4 127,47			
golimumab		0,00			
ce rtolizumab		0,00			
<b>mix</b>		<b>-204,23</b>			

Lek	Koszt leku	Koszt podania	Koszty monitorowania	Koszt włączenia	Suma
<b>Koszty inkrementalne - sekukinumab (bez RSS) vs</b>					
adalimumab		0,00	-137,60	0,00	
etanercept		0,00			
infliksymab		-4 127,47			
golimumab		0,00			
certolizumab		0,00			
<b>mix</b>		<b>-204,23</b>			

**Tab. 59. Wyniki analizy wrażliwości - scenariusz 2 CMA - efekty zdrowotne.**

Lek	QALY
sekukinumab	1,0038
adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab	1,0169

**Tab. 60. Wyniki analizy wrażliwości - scenariusz 2 CMA - CER i cena progowa sekukinumabu.**

Lek	CER [PLN/QALY]	Cena progowa sekukinumabu [PLN]
sekukinumab RSS		
sekukinumab bez RSS		
adalimumab	63 435,33	
etanercept	48 838,15	
infliksymab	43 086,34	
golimumab	50 833,70	
certolizumab	17 772,20	
<b>mix</b>	<b>53 012,45</b>	

### 3.7.1.4 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wykonano 1000 powtórzeń symulacji Monte Carlo, randomizując wartości parametrów wejściowych z rozkładu wokół średniej. Metodą percentylową obliczono 95% przedział ufności dla kosztów całkowitych. Wyniki zestawiono w tabeli poniżej.

**Tab. 61. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla CMA: 95% przedziały ufności (95%CI) dla zdyskontowanych kosztów całkowitych (w PLN).**

Lek	95%CI
sekukinumab RSS	
sekukinumab bez RSS	
adalimumab	(58 279 ; 68 199)
etanercept	(44 872 ; 52 508)
infliksymab	(40 517 ; 45 713)
golimumab	(46 824 ; 54 483)
certolizumab	(16 755 ; 18 896)

## 3.7.2 Analiza kosztów-użyteczności

### 3.7.2.1 Analiza podstawowa

Szczegóły przedstawiono w Tab. 62. Terapia sekukinumabem w porównaniu z placebo wiązała się ze zwiększeniem QALY o 0,2099 - szczegóły przedstawiono w Tab. 63.

Tab. 62. Wyniki analizy podstawowej CUA - koszty terapii.

Lek	Koszt leku [PLN]	Koszt podania [PLN]	Koszty monitorowania [PLN]	Koszt włączenia [PLN]	Suma [PLN]
sekukinumab - RSS		104,00	1 829,88	325,00	
sekukinumab - brak RSS					
placebo	0,00	0,00	2 954,36	0,00	2 954,36
<b>Koszty inkrementalne - sekukinumab vs</b>					
placebo - RSS		104,00	-1 124,48	325,00	
placebo - brak RSS					

Tab. 63. Wyniki analizy podstawowej CUA - efekty zdrowotne.

Lek	QALY
sekukinumab	1,2075
placebo	0,9976
<b>Efekty inkrementalne - sekukinumab vs</b>	
placebo	0,2099

Tab. 64. Wyniki analizy podstawowej CUA - ICUR i cena progowa.

ICUR [PLN/QALY] - RSS	ICUR [PLN/QALY] - bez RSS	Cena progowa [PLN]

### 3.7.2.2 Analiza wrażliwości. Scenariusz 1

W ramach scenariusza 2 analizy wrażliwości testowano alternatywny zestaw parametrów dotyczących skuteczności sekukinumabu i komparatorów (wszystkie parametry na podstawie badań klinicznych).



Szczegóły przedstawiono w Tab. 65. Terapia sekukinumabem w porównaniu z placebo wiązała się ze zwiększeniem QALY o 0,1147 - szczegóły przedstawiono w Tab. 66.

**Tab. 65. Wyniki analizy wrażliwości - scenariusz 1 CUA - koszty terapii.**

Lek	Koszt leku [PLN]	Koszt podania [PLN]	Koszty monitorowania [PLN]	Koszt włączenia [PLN]	Suma [PLN]
sekukinumab - RSS		104,00	970,37	325,00	
sekukinumab - brak RSS					
placebo	0,00	0,00	2 954,36	0,00	2 954,36
<b>Koszty inkrementalne - sekukinumab vs</b>					
placebo - RSS		104,00	-2 000,23	325,00	
placebo - brak RSS					

**Tab. 66. Wyniki analizy wrażliwości - scenariusz 1 CUA - efekty zdrowotne.**

Lek	QALY
sekukinumab	1,1124
placebo	0,9976
<b>Efekty inkrementalne - sekukinumab vs</b>	
placebo	0,1147

**Tab. 67. Wyniki analizy wrażliwości - scenariusz 1 CUA - ICUR i cena progowa.**

ICUR [PLN/QALY] - RSS	ICUR [PLN/QALY] - bez RSS	Cena progowa [PLN]

### 3.7.2.3 Analiza wrażliwości. Scenariusz 2

W ramach scenariusza 2 analizy wrażliwości nie dyskutowano kosztów ani efektów zdrowotnych.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 68. Terapia sekukinumabem w porównaniu z placebo wiązała się ze zwiększeniem QALY o 0,2141 - szczegóły przedstawiono w Tab. 69.

**Tab. 68. Wyniki analizy wrażliwości - scenariusz 2 CUA - koszty terapii.**

Lek	Koszt leku [PLN]	Koszt podania [PLN]	Koszty monitorowania [PLN]	Koszt włączenia [PLN]	Suma [PLN]
sekukinumab - RSS	█	104,00	1 861,02	325,00	█
sekukinumab - brak RSS	█				█
placebo	0,00	0,00	2 989,89	0,00	2 989,89
<b>Koszty inkrementalne - sekukinumab vs</b>					
placebo - RSS	█	104,00	-1 128,88	325,00	█
placebo - brak RSS	█				█

**Tab. 69. Wyniki analizy wrażliwości - scenariusz 2 CUA - efekty zdrowotne.**

Lek	QALY
sekukinumab	1,2274
placebo	1,0133
<b>Efekty inkrementalne - sekukinumab vs</b>	
placebo	0,2141

**Tab. 70. Wyniki analizy wrażliwości - scenariusz 2 CUA - ICUR i cena progowa.**

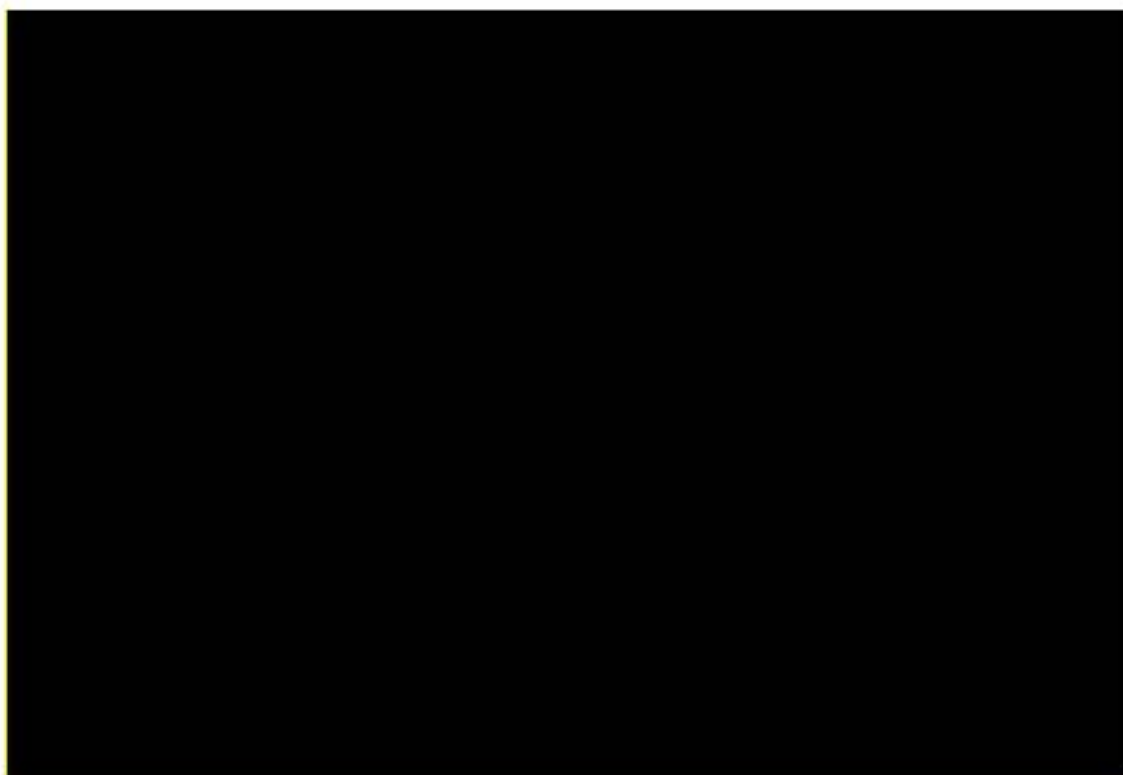
ICUR [PLN/QALY] - RSS	ICUR [PLN/QALY] - bez RSS	Cena progowa [PLN]
█	█	█

### 3.7.2.4 Probabilistyczna analiza wrażliwości

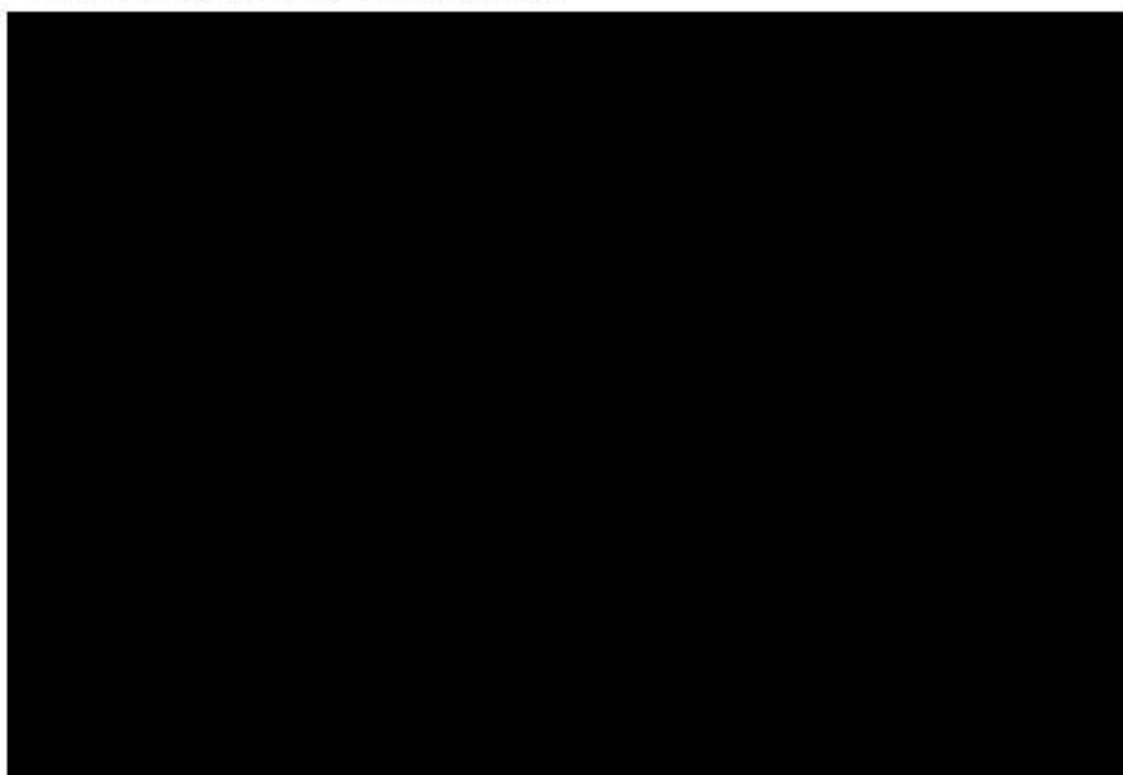
Wykonano 1000 powtórzeń symulacji Monte Carlo, randomizując wartości parametrów wejściowych z rozkładu wokół średniej, █

█. Poniżej przedstawiono wykres rozrzutu dla różnicy efektów i kosztów (Rys. 2) oraz krzywą akceptowalności (Rys. 4).

**Rys. 2 Wynik probabilistycznej analizy wrażliwości dla analizy CUA: rozrzut różnicy efektów i kosztów (z RSS).**

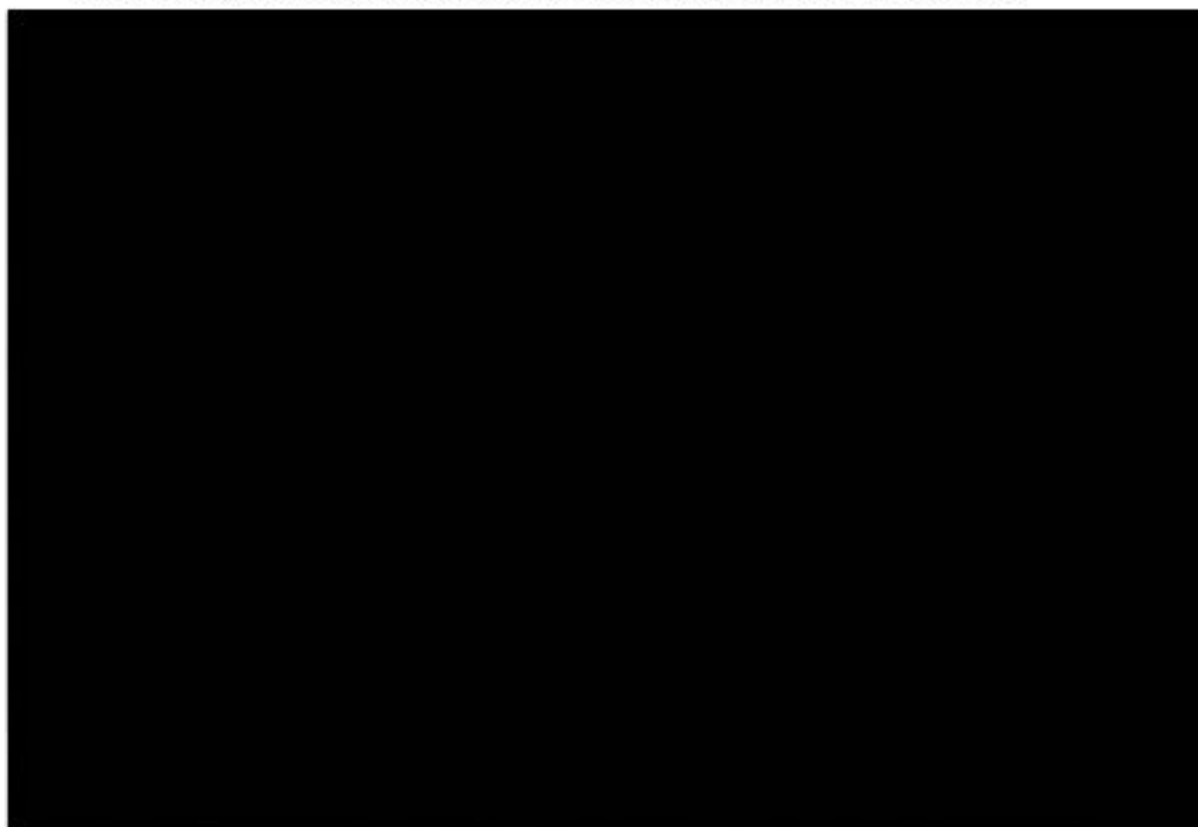


**Rys. 3. Wynik probabilistycznej analizy wrażliwości dla analizy CUA: rozrzut różnicy efektów i kosztów (bez RSS).**

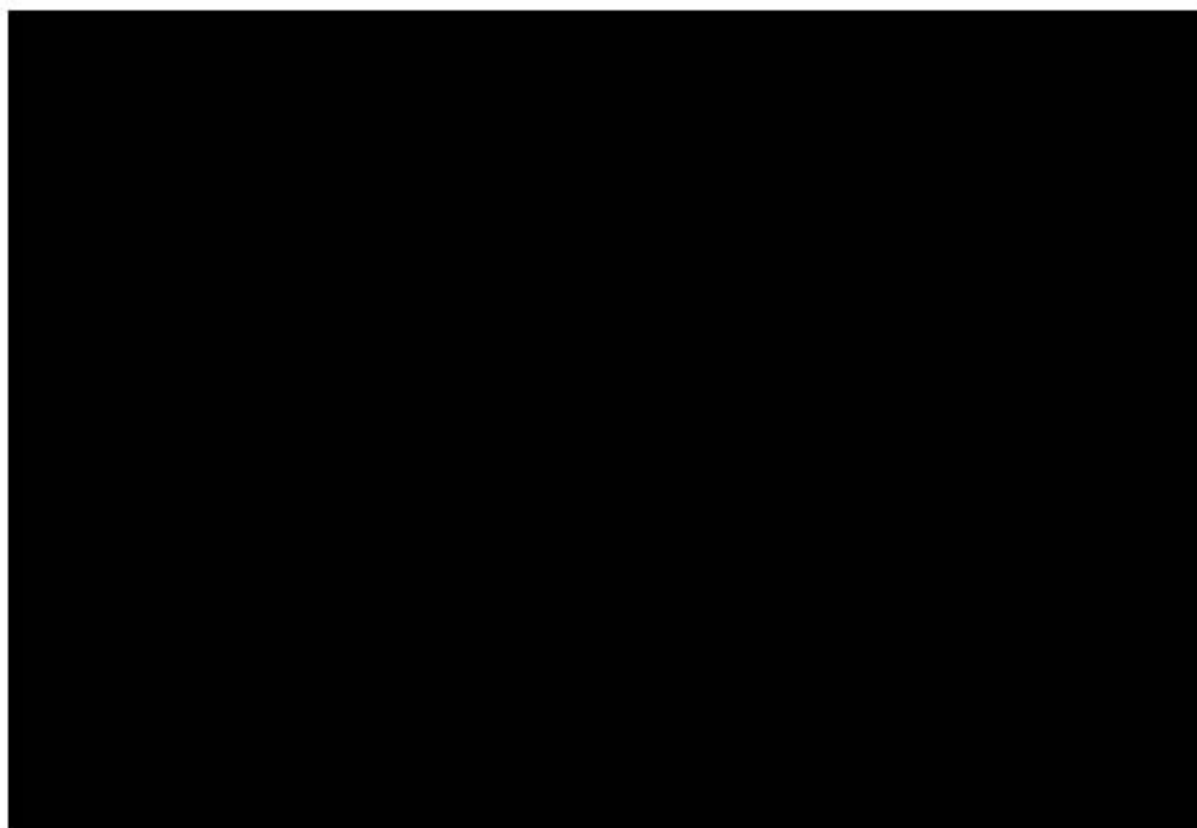




**Rys. 4. Krzywa akceptowalności dla sekukinumabu z RSS vs placebo.**



**Rys. 5. Krzywa akceptowalności dla sekukinumabu bez RSS vs placebo.**



### 3.8 Podsumowanie i wnioski

[Redacted text block]

## 4 Analiza wpływu na budżet

### 4.1 Zakres i metodyka analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono zgodnie z opisem w BIA 2016. Jedynymi zmianami było przedłużenie okresu objętego analizą na lata 2018 i 2019, w związku z czym przedłużono prognozę liczby pacjentów w całkowitej populacji, wykorzystanie aktualnych wyników (kosztów) z analizy ekonomicznej (por. rozdz. 3.7) oraz uwzględnienie certolizumabu, jako dodatkowego komparatora.

#### 4.1.1 Populacja objęta analizą

Oszacowano zatem liczbę pacjentów aktywnie leczonych w ramach rozważanego programu lekowego w latach 2018-2019 (por. Tab. 71) oraz liczbę chorych wyłączonych z programu lekowego (po niepowodzeniu terapii dwoma kolejnymi inhibitorami TNF-alfa), którzy zostaną ponownie objęci programem po uwzględnieniu sekukinumabu w programie lekowym (Tab. 72).

**Tab. 71. Prognozowana liczba pacjentów aktywnie leczonych w ramach programu lekowego ZZSK w rozpatrywanym horyzoncie czasowym, tj. w latach 2018-2019.**

<b>I rok</b>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<b>L. pacj.</b>	2118	2135	2152	2169	2186	2204	2221	2238	2255	2272	2289	2306
<b>II rok</b>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<b>L. pacj.</b>	2324	2341	2358	2375	2392	2409	2426	2443	2461	2478	2495	2512

Do dalszych obliczeń w zaproponowanym modelu przyjęto średnią roczną liczbę pacjentów leczonych aktywnie w latach 2017-2018, odpowiednio 2212 i 2418.

**Tab. 72. Prognozowana dodatkowa liczba pacjentów włączana do programu lekowego ZZSK w rozpatrywanym horyzoncie czasowym.**

<b>I rok</b>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<b>L. pacj.</b>	1	2	3	5	6	7	8	9	10	11	13	14
<b>II rok</b>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<b>L. pacj.</b>	15	16	17	18	19	21	22	23	24	25	26	27

#### 4.1.2 Scenariusz istniejący

Poza podejściem przyjętym w BIA 2016, założono, że certolizumabu będzie zdobywał rynek inhibitorów TNF-alfa analogicznie do golimumabu w pierwszych dwóch latach refundacji w ramach rozważanego programu lekowego (od marca 2014 r do lutego 2016 r.). Przyjęto zatem, że w 2017 roku lek przejmie 5,7% rynku, w 2018 roku 11,4%, a w 2019 roku 17,10%, kosztem refundowanych inhibitorów TNF-alfa (z wyjątkiem infliksymabu, którego udział w rynku przyjęto jako stały).



Docelowe udziały w rynku oszacowano jak w BIA 2016. Ostatecznie, z wyjściowych udziałów przedstawionych w Tab. 73, po korekcie uzyskano udziały zaprezentowane w Tab. 74.

**Tab. 73. Prognoza udziałów rynkowych poszczególnych inhibitorów TNF -alfa w ramach programu lekowego dotyczącego ZZSK.**

Lek	2017	2018	2019
adalimumab	42,76%	41,50%	40,24%
etanercept	39,88%	38,71%	37,53%
golimumab	12,13%	14,57%	17,00%
infliksymab	5,23%	5,23%	5,23%
certolizumab	0,00%	5,70%	11,40%
SUMA	100,00%	105,70%	111,40%

**Tab. 74. Prognoza udziałów rynkowych poszczególnych inhibitorów TNF -alfa w ramach programu lekowego dotyczącego ZZSK - korekta.**

Lek	2017	2018	2019
adalimumab	42,76%	39,15%	35,92%
etanercept	39,88%	36,51%	33,50%
golimumab	12,13%	13,74%	15,18%
infliksymab	5,23%*	5,23%*	5,23%*
certolizumab	0,00%	5,38%	10,18%
SUMA	100,00%	100,00%	100,00%

\*nie podlega korekcie, z uwagi na założenie stosowania tego leku w wyselekcjonowanej populacji pacjentów

### 4.1.3 Scenariusz nowy

Udziały rynkowe w scenariuszu nowym oszacowano według opisu BIA 2016 z uwzględnieniem dodatkowego komparatora – certolizumabu. Ostatecznie, z wyjściowych udziałów przedstawionych w Tab. 75, po korekcie uzyskano udziały zaprezentowane w Tab. 76.

**Tab. 75. Prognoza udziałów rynkowych poszczególnych inhibitorów TNF -alfa oraz sekukinumabu w ramach programu lekowego dotyczącego ZZSK.**

Lek	2017	2018	2019
adalimumab	39,15%	35,92%	33,02%
etanercept	36,51%	33,50%	30,80%
golimumab	13,74%	15,18%	16,47%
infliksymab	5,23%	5,23%	5,23%
certolizumab	5,38%	10,18%	14,49%
sekukinumab	■	■	■
SUMA	■	■	■

**Tab. 76. Prognoza udziałów rynkowych poszczególnych inhibitorów TNF-alfa oraz sekukinumabu w ramach programu lekowego dotyczącego ZZSK - korekta.**

Lek	2017	2018	2019
adalimumab	█	█	█
etanercept	█	█	█
golimumab	█	█	█
infliksymab	█	█	█
certolizumab	█	█	█
sekukinumab	█	█	█
SUMA	100,00%	100,00%	100,00%

\*nie podlega korekcie, z uwagi na założenie stosowania tego leku w wyselekcjonowanej populacji pacjentów

#### 4.1.4 Koszty

W niniejszym opracowaniu koszty przyjęto jak w BIA 2016. Wykorzystano nowo oszacowane koszty terapii wg rozdz. 3.7 (por. Tab. 77).

**Tab. 77. Oszacowanie średniego rocznego kosztu pacjentoroku terapii.**

Interwencja	Koszt terapii (wg CMA) [PLN]	Średni czas leczenia pacjenta w roku (wg CMA)	Średni koszt pacjentoroku terapii [PLN]	Korekta ze wzgl. na zwiększoną l. pacjentomiesięcy* [PLN]	Skorygowany średni koszt pacjentoroku terapii [PLN]
Adalimumab	63 659,80	1,16	54 722,31	bez korekty	54 722,31
Etanercept	49 016,90	1,16	42 135,19	bez korekty	42 135,19
Golimumab	50 992,67	1,16	43 833,57	bez korekty	43 833,57
Infliksymab	43 345,59	1,16	37 260,11	bez korekty	37 260,11
Sekukinumab (Bez RSS)	█	1,16	█	1,04	█
koszt leku (Bez RSS)	█	1,21	█	1,04	█
Sekukinumab (RSS)	█	1,21	█	1,04	█
koszt leku (RSS)	█	1,21	█	1,04	█

\*korektę wyznaczono jako iloraz średniego czasu (w latach) przebywania w programie lekowym przy stosowaniu sekukinumabu i pozostałych inhibitorów TNF-alfa; innymi słowy  $1,09 = 0,8202 / 0,7542$ .

#### 4.1.5 Zakres analizy wrażliwości

Analizę wrażliwości, zarówno wariant minimalny jak i maksymalny, przyjęto jak w BIA 2016, z uwzględnieniem różnicy:

- w wariantcie maksymalnym założono, że rynek leków biologicznych nie będzie ulegał zmianie w kolejnych latach – przyjęto udziały z 2017 r., a zatem przyjęto przyrost golimumabu i certolizumabu na poziomie 0%

#### 4.1.6 Zestawienie parametrów

W Tab. 78 przedstawiono zestawienie najważniejszych parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej i wrażliwości (aktualizacja).

**Tab. 78. Zestawienie parametrów wykorzystanych w ramach analizy wpływu na budżet.**

Parametr analizy		Przyjęta wartość	Źródło	
Koszt	adalimumab	63 659,80 PLN	[CMA 2016]	
	etanercept	49 016,90 PLN		
	golimumab	50 992,67 PLN		
	infliksymab	43 345,59 PLN		
	certolizumab	17 921,00 PLN		
	sekukinumab (RSS)	██████████		
	sekukinumab (brak RSS)	██████████		
<b>ANALIZA PODSTAWOWA</b>				
<b>scenariusz istniejący</b>				
L. pacjentów	I rok	2212	założenia własne, [Protokół], [Stajszczyk 2013]	
	II rok	2418		
Udział rynku	I rok	adalimumab	35,92%	założenia własne, [AWA Cimzia 2016], [NFZ 2016]
		etanercept	33,50%	
		golimumab	15,18%	
		infliksymab	5,23%	
		certolizumab	10,18%	
	II rok	adalimumab	33,02%	
		etanercept	30,80%	
		golimumab	16,47%	
		infliksymab	5,23%	
		certolizumab	14,49%	
<b>scenariusz nowy</b>				
L. pacjentów	I rok	2212 + 7	założenia własne, [Protokół], [Stajszczyk 2013]	
	II rok	2418 + 21		
Udział rynku	I rok	adalimumab	██████████	założenia własne, [AWA Cimzia 2016], [NFZ 2016]
		etanercept	██████████	
		golimumab	██████████	
		infliksymab	██████████	
		certolizumab	██████████	
		sekukinumab	██████████	
	II rok	adalimumab	██████████	
		etanercept	██████████	
		golimumab	██████████	
		infliksymab	██████████	



Parametr analizy		Przyjęta wartość		Źródło
		ce rtolizumab		
		sekukinumab		
<b>WARIANT MAKSYMALNY</b>				
<b>scenariusz istniejący</b>				
L. pacjentów	I rok		2374 (1615 bez RSS)	założenia własne, [Protokoły], [Stajszczyk 2013]
	II rok		2614 (1692 bez RSS)	
Udział rynku	I i II rok	adalimumab	40,34%	założenia własne, [NFZ 2016]
		etanercept	37,62%	
		golimumab	11,44%	
		infliksymab	5,23%	
		ce rtolizumab	5,38%	
<b>scenariusz nowy</b>				
Liczba pacjentów	I rok		2374 (1615 bez RSS) + 5	założenia własne, [Protokoły], [Stajszczyk 2013]
	II rok		2614 (1692 bez RSS) + 14	
Udział rynku	I rok	adalimumab		założenia własne, [AWA Cimzia 2016], [NFZ 2016]
		etanercept		
		golimumab		
		infliksymab		
		ce rtolizumab		
		sekukinumab		
	II rok	adalimumab		
		etanercept		
		golimumab		
		infliksymab		
		ce rtolizumab		
		sekukinumab		
<b>WARIANT MINIMALNY</b>				
<b>scenariusz istniejący</b>				
Liczba pacjentów	I rok		1615 (2374 bez RSS)	założenia własne, [Protokoły], [Stajszczyk 2013]
	II rok		1692 (2614 bez RSS)	
Udział rynku	I rok	adalimumab	33,37%	założenia własne, [AWA Cimzia 2016], [NFZ 2016]
		etanercept	31,12%	
		golimumab	20,11%	
		infliksymab	5,23%	
		ce rtolizumab	10,18%	
	II rok	adalimumab	29,39%	
		etanercept	27,41%	
		golimumab	23,48%	
		infliksymab	5,23%	
		ce rtolizumab	14,49%	

Parametr analizy		Przyjęta wartość	Źródło	
<b>scenariusz nowy</b>				
Liczba pacjentów	I rok	16 15 (2374 bez RSS) + 10	założenia własne, [Protokoły], [Stajszczyk 2013]	
	II rok	16 92 (2614 bez RSS) + 29		
Udział rynku	I rok	adalimumab		założenia własne, [AWA Cimzia 2016], [NFZ 2016]
		etanercept		
		golimumab		
		infliksymab		
		certolizumab		
		sekukinumab		
	II rok	adalimumab		
		etanercept		
		golimumab		
		infliksymab		
		certolizumab		
		sekukinumab		

## 4.2 Wyniki

### 4.2.1 Analiza podstawowa

#### 4.2.1.1 Scenariusz istniejący

W przypadku braku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla sekukinumabu koszty finansowania leczenia chorych w ramach programu lekowego oszacowano na 97 198 747 PLN w I roku i 102 620 016 PLN w II roku. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 79.

**Tab. 79. Koszty stosowania poszczególnych inhibitorów TNF-alfa w leczeniu ZZSK - scenariusz istniejący, analiza podstawowa (wszystkie kwoty podano w PLN).**

Preparat	I rok	II rok
adalimumab	43 479 572,50	43 686 562,35
etanercept	31 226 569,44	31 375 227,36
golimumab	14 717 974,38	17 455 440,47
infliksymab	4 306 897,13	4 707 283,04
certolizumab	3 467 733,58	5 395 503,18
sekukinumab	0,00	0,00
SUMA	97 198 747,03	102 620 016,41

#### 4.2.1.2 Scenariusz nowy



**Tab. 80. Koszty stosowania poszczególnych inhibitorów TNF-alfa oraz sekukinumabu w leczeniu ZZSK - scenariusz nowy, analiza podstawowa, RSS (wszystkie kwoty podano w PLN).**

Preparat	I rok	II rok
adalimumab	41 012 945,66	38 995 926,40
etanercept	29 455 064,11	28 006 462,20
golimumab	13 883 013,30	15 581 245,93
infliksymab	4 306 897,13	4 707 283,04
certolizumab	3 271 006,61	4 816 186,80
sekukinumab		
w tym koszt leku		
SUMA		

**Tab. 81. Koszty stosowania poszczególnych inhibitorów TNF-alfa oraz sekukinumabu w leczeniu ZZSK - scenariusz nowy, analiza podstawowa, brak RSS (wszystkie kwoty podano w PLN).**

Preparat	I rok	II rok
adalimumab	41 012 945,66	38 995 926,40
etanercept	29 455 064,11	28 006 462,20
golimumab	13 883 013,30	15 581 245,93
infliksymab	4 306 897,13	4 707 283,04
certolizumab	3 271 006,61	4 816 186,80
sekukinumab		
w tym koszt leku		
SUMA		

#### 4.2.1.3 Koszty inkrementalne


**Tab. 82. Koszty inkrementalne - analiza podstawowa, RSS (wszystkie kwoty podano w PLN).**

Preparat	I rok	II rok
adalimumab		



Preparat	I rok	II rok
etanercept		
golimumab		
infliksymab		
certolizumab		
sekukinumab		
w tym koszt leku		
SUMA		

**Tab. 83. Koszty inkrementalne - analiza podstawowa, brak RSS (wszystkie kwoty podano w PLN).**

Preparat	I rok	II rok
adalimumab		
etanercept		
golimumab		
infliksymab		
certolizumab		
sekukinumab		
w tym koszt leku		
SUMA		

## 4.2.2 Wariant minimalny

### 4.2.2.1 Scenariusz istniejący

W przypadku braku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla sekukinumabu koszty finansowania leczenia chorych w ramach programu lekowego w przypadku uwzględnienia RSS (w nawiasie podano bez RSS) oszacowano na 70 581 028 PLN (103 742 798 PLN) w I roku i 71 227 480 PLN (110 086 869 PLN) w II roku. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 84 i Tab. 85.

**Tab. 84. Koszty stosowania poszczególnych inhibitorów TNF-alfa w leczeniu ZZSK - scenariusz istniejący, wariant minimalny, RSS (wszystkie kwoty podano w PLN).**

Preparat	I rok	II rok
adalimumab	29 491 030,25	27 206 070,43
etanercept	21 180 146,24	19 539 112,24
golimumab	14 233 647,64	17 413 822,90
infliksymab	3 144 435,67	3 293 478,56
certolizumab	2 531 768,20	3 774 995,87
sekukinumab	0,00	0,00
SUMA	70 581 028,00	71 227 480,00

**Tab. 85. Koszty stosowania poszczególnych inhibitorów TNF-alfa w leczeniu ZZSK - scenariusz istniejący, wariant minimalny, brak RSS (wszystkie kwoty podano w PLN).**

Preparat	I rok	II rok
adalimumab	43 347 087,59	42 048 814,83
etanercept	31 131 420,17	30 199 014,40
golimumab	20 921 180,63	26 914 236,53
infliksymab	4 621 816,44	5 090 293,01
certolizumab	3 721 293,45	5 834 510,46
sekukinumab	0,00	0,00
SUMA	103 742 798,29	110 086 869,23

#### 4.2.2.2 Scenariusz nowy


**Tab. 86. Koszty stosowania poszczególnych inhibitorów TNF-alfa oraz sekukinumabu w leczeniu ZZSK - scenariusz nowy, wariant minimalny, RSS (wszystkie kwoty podano w PLN).**

Preparat	I rok	II rok
adalimumab	27 817 983,29	24 284 948,57
etanercept	19 978 581,59	17 441 193,40
golimumab	13 426 162,76	15 544 096,84
infliksymab	3 144 435,67	3 293 478,56
certolizumab	2 388 139,20	3 369 673,72
sekukinumab		
w tym koszt leku		
SUMA		

**Tab. 87. Koszty stosowania poszczególnych inhibitorów TNF-alfa oraz sekukinumabu w leczeniu ZZSK - scenariusz nowy, wariant minimalny, brak RSS (wszystkie kwoty podano w PLN).**

Preparat	I rok	II rok
adalimumab	40 887 976,71	37 534 024,20
etanercept	29 365 312,73	26 956 539,48
golimumab	19 734 307,29	24 024 448,94
infliksymab	4 621 816,44	5 090 293,01
certolizumab	3 510 181,85	5 208 057,77
sekukinumab		
w tym koszt leku		

Preparat	I rok	II rok
SUMA		

#### 4.2.2.3 Koszty inkrementalne


**Tab. 88. Koszty inkrementalne - wariant minimalny, RSS (wszystkie kwoty podano w PLN).**

Preparat	I rok	II rok
adalimumab		
etanercept		
golimumab		
infliksymab		
certolizumab		
sekukinumab		
w tym koszt leku		
SUMA		

**Tab. 89. Koszty inkrementalne - wariant minimalny, brak RSS (wszystkie kwoty podano w PLN).**

Preparat	I rok	II rok
adalimumab		
etanercept		
golimumab		
infliksymab		
certolizumab		
sekukinumab		
w tym koszt leku		
SUMA		

### 4.2.3 Wariant maksymalny

#### 4.2.3.1 Scenariusz istniejący

W przypadku braku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla sekukinumabu koszty finansowania leczenia chorych w ramach programu lekowego w przypadku uwzględnienia RSS (w nawiasie podano bez RSS) oszacowano na 108 520 466 PLN (73 831 497 PLN) w I roku i 119 520 318 PLN (77 331 031 PLN) w II roku. Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 90 i Tab. 91.



**Tab. 90. Koszty stosowania poszczególnych inhibitorów TNF-alfa w leczeniu ZZSK - scenariusz istniejący, wariant maksymalny, RSS (wszystkie kwoty podano w PLN).**

Preparat	I rok	II rok
adalimumab	52 397 080,86	57 708 153,88
etanercept	37 631 029,70	41 445 386,20
golimumab	11 904 336,76	13 110 984,16
infliksymab	4 621 816,44	5 090 293,01
certolizumab	1 966 202,53	2 165 500,75
sekukinumab	0,00	0,00
SUMA	108 520 466,28	119 520 318,00

**Tab. 91. Koszty stosowania poszczególnych inhibitorów TNF-alfa w leczeniu ZZSK - scenariusz istniejący, wariant maksymalny, bez RSS (wszystkie kwoty podano w PLN).**

Preparat	I rok	II rok
adalimumab	35 648 159,61	37 337 844,24
etanercept	25 602 131,47	26 815 645,11
golimumab	8 099 071,36	8 482 958,67
infliksymab	3 144 435,67	3 293 478,56
certolizumab	1 337 698,60	1 401 104,08
sekukinumab	0,00	0,00
SUMA	73 831 496,70	77 331 030,66

#### 4.2.3.2 Scenariusz nowy


**Tab. 92. Koszty stosowania poszczególnych inhibitorów TNF-alfa oraz sekukinumabu w leczeniu ZZSK - scenariusz nowy, wariant maksymalny, RSS (wszystkie kwoty podano w PLN).**

Preparat	I rok	II rok
adalimumab	49 424 557,48	51 512 016,51
etanercept	35 496 194,82	36 995 385,83
golimumab	11 228 995,33	11 703 254,87
infliksymab	4 621 816,44	5 090 293,01
certolizumab	1 854 658,47	1 932 990,45
sekukinumab		
w tym koszt leku		
SUMA		



Preparat	I rok	II rok
w tym koszt leku		
SUMA		

### 4.3 Podsumowanie i wnioski

Nowe zapisy programu wychodzą naprzeciw praktyce klinicznej (chęć utrzymania pacjenta w programie), zatem historyczne dane wciąż wydają się zasadne do wykorzystania w modelowaniu wydatków NFZ.

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]



## Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do przeglądu badań pierwotnych dla sekukinumabu. ....	15
Rys. 2. Wynik probabilistycznej analizy wrażliwości dla analizy CUA: rozrzut różnicy efektów i kosztów (z RSS).....	58
Rys. 3. Wynik probabilistycznej analizy wrażliwości dla analizy CUA: rozrzut różnicy efektów i kosztów (bez RSS).....	58
Rys. 4. Krzywa akceptowalności dla sekukinumabu z RSS vs placebo. ....	59
Rys. 5. Krzywa akceptowalności dla sekukinumabu bez RSS vs placebo. ....	59

## Spis tabel

Tab. 1. Charakterystyka produktu leczniczego Cimzia. ....	9
Tab. 2. Działania niepożądane w trakcie leczenia certolizumabem wg ChPL. ....	11
Tab. 3. Zestawienie najważniejszych kryteriów włączenia i wyłączenia w odnalezionych badaniach ....	15
Tab. 4. Charakterystyka początkowa pacjentów - podsumowanie (badania dotyczące sekukinumabu i certolizumabu). ....	18
Tab. 5. Liczba i odsetek osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem, wraz z przyczynami nieukończenia badania (badania dotyczące sekukinumabu i certolizumabu). ....	19
Tab. 6. Punkty końcowe we włączonych badaniach klinicznych. ....	19
Tab. 7. Podsumowanie metodyki badań dotyczących sekukinumabu i certolizumabu. ....	20
Tab. 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu RAPID-axSpA. ....	21
Tab. 9. Ocena wiarygodności badania w skali Jadad. ....	21
Tab. 10. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 w 16. tygodniu - sekukinumab vs placebo. ....	23
Tab. 11. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS20 - certolizumab vs placebo. ....	24
Tab. 12. Porównanie pośrednie sekukinumabu z certolizumabem w zakresie osiągnięcia odpowiedzi ASAS20 w krótkim i długim horyzoncie czasowym. ....	24
Tab. 13. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 w 16. tygodniu - sekukinumab vs placebo. ....	25
Tab. 14. Odsetek pacjentów z odpowiedzią ASAS40 - certolizumab vs placebo. ....	25
Tab. 15. Porównanie pośrednie sekukinumabu z certolizumabem w zakresie osiągnięcia odpowiedzi ASAS40 w krótkim i długim horyzoncie czasowym. ....	26
Tab. 16. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 w 16. tygodniu - sekukinumab vs placebo. ....	27
Tab. 17. Odsetek pacjentów z odpowiedzią BASDAI50 - certolizumab vs placebo. ....	27
Tab. 18. Porównanie pośrednie sekukinumabu z certolizumabem w zakresie osiągnięcia odpowiedzi BASDAI50 w krótkim i długim horyzoncie czasowym. ....	28
Tab. 19. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 16. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) - sekukinumab vs placebo. ....	28
Tab. 20. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12./24. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) - certolizumab 200 mg vs placebo. ....	29
Tab. 21. Zmiana wyniku w skali BASDAI w 12./24. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) - certolizumab 400 mg vs placebo. ....	29
Tab. 22. Porównanie pośrednie sekukinumabu z certolizumabem w zakresie zmiany wyniku w skali BASDAI w krótkim i długim horyzoncie czasowym ....	30
Tab. 23. Zmiana wyniku w skali ASDAS (CRP) w 16. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) - sekukinumab vs placebo. ....	30

Tab. 24. Zmiana wyniku w skali ASDAS (CRP) w 12./24. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) - certolizumab 200 mg vs placebo. ....	31
Tab. 25. Zmiana wyniku w skali ASDAS (CRP) w 12./24. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) - certolizumab 400 mg vs placebo. ....	31
Tab. 26. Porównanie pośrednie sekukinumabu z certolizumabem w zakresie zmiany wyniku w skali ASDAS w krótkim i długim horyzoncie czasowym. ....	32
Tab. 27. Zmiana wyniku w skali BASFI w 16. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) - sekukinumab vs placebo. ....	32
Tab. 28. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12./24. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) - certolizumab 200 mg vs placebo. ....	33
Tab. 29. Zmiana wyniku w skali BASFI w 12./24. tygodniu (w porównaniu ze stanem wyjściowym) - certolizumab 400 mg vs placebo. ....	33
Tab. 30. Porównanie pośrednie sekukinumabu z certolizumabem w zakresie zmiany wyniku w skali BASFI w krótkim i długim horyzoncie czasowym. ....	33
Tab. 31. Zdarzenia niepożądane ogółem w ciągu 16 tygodni - sekukinumab vs placebo. ....	34
Tab. 32. Zdarzenia niepożądane ogółem w ciągu 24 tygodni - certolizumab vs placebo. ....	34
Tab. 33. Porównanie pośrednie sekukinumabu z certolizumabem w zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem. ....	35
Tab. 34. Ciężkie zdarzenia niepożądane w ciągu 16 tygodni - sekukinumab vs placebo. ....	35
Tab. 35. Ciężkie zdarzenia niepożądane w ciągu 24 tygodni - certolizumab vs placebo. ....	36
Tab. 36. Porównanie pośrednie sekukinumabu z certolizumabem w zakresie ciężkiego zdarzenia niepożądanego. ....	36
Tab. 37. Zgony w ciągu 16 tygodni - sekukinumab vs placebo. ....	36
Tab. 38. Zgony w ciągu 24 tygodni - certolizumab vs placebo. ....	37
Tab. 39. Porównanie pośrednie sekukinumabu z certolizumabem w zakresie zgonów. ....	37
Tab. 40. Przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych w ciągu 16 tygodni - sekukinumab vs placebo. ....	38
Tab. 41. Przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych w ciągu 24 tygodni - certolizumab vs placebo. ....	38
Tab. 42. Porównanie pośrednie sekukinumabu z certolizumabem w zakresie przerwania badania z powodu zdarzeń niepożądanych. ....	39
Tab. 43. Infekcje lub infestacje w ciągu 16 tygodni - sekukinumab vs placebo. ....	39
Tab. 44. Infekcje w ciągu 24 tygodni - certolizumab vs placebo. ....	39
Tab. 45. Porównanie pośrednie sekukinumabu z certolizumabem w zakresie infekcji. ....	40
Tab. 46. Odsetek pacjentów z redukcją BASDAI o co najmniej 50% w 12.-16. tygodniu. ....	45
Tab. 47. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali BASDAI <3 w 24. tygodniu leczenia. ....	46
Tab. 48. Oszacowanie średniego wieku populacji docelowej. ....	46
Tab. 49. Koszty inhibitorów TNF- $\alpha$ przyjęte w CMA. ....	48
Tab. 50. Udziały inhibitorów TNF- $\alpha$ refundowanych w ramach programu lekowego dotyczącego ZZSK. ....	48



Tab. 51. Wartości wykorzystane w PSA - parametry kliniczne. ....	49
Tab. 52. Wyniki analizy podstawowej CMA - koszty terapii (wszystkie kwoty podano w PLN). ....	50
Tab. 53. Wyniki analizy podstawowej CMA - efekty zdrowotne. ....	51
Tab. 54. Wyniki analizy podstawowej CMA - CER i cena progowa sekukinumabu. ....	51
Tab. 55. Wyniki analizy wrażliwości - scenariusz 1 CMA - koszty terapii (wszystkie kwoty podano w PLN). ....	52
Tab. 56. Wyniki analizy wrażliwości - scenariusz 1 CMA - efekty zdrowotne. ....	52
Tab. 57. Wyniki analizy wrażliwości - scenariusz 1 CMA - CER i cena progowa sekukinumabu. ....	52
Tab. 58. Wyniki analizy wrażliwości - scenariusz 2 CMA - koszty terapii (wszystkie kwoty podano w PLN). ....	53
Tab. 59. Wyniki analizy wrażliwości - scenariusz 2 CMA - efekty zdrowotne. ....	54
Tab. 60. Wyniki analizy wrażliwości - scenariusz 2 CMA - CER i cena progowa sekukinumabu. ....	54
Tab. 61. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla CMA: 95% przedziały ufności (95%CI) dla zdyskontowanych kosztów całkowitych (w PLN). ....	54
Tab. 62. Wyniki analizy podstawowej CUA - koszty terapii. ....	55
Tab. 63. Wyniki analizy podstawowej CUA - efekty zdrowotne. ....	55
Tab. 64. Wyniki analizy podstawowej CUA - ICUR i cena progowa. ....	55
Tab. 65. Wyniki analizy wrażliwości - scenariusz 1 CUA - koszty terapii. ....	56
Tab. 66. Wyniki analizy wrażliwości - scenariusz 1 CUA - efekty zdrowotne. ....	56
Tab. 67. Wyniki analizy wrażliwości - scenariusz 1 CUA - ICUR i cena progowa. ....	56
Tab. 68. Wyniki analizy wrażliwości - scenariusz 2 CUA - koszty terapii. ....	57
Tab. 69. Wyniki analizy wrażliwości - scenariusz 2 CUA - efekty zdrowotne. ....	57
Tab. 70. Wyniki analizy wrażliwości - scenariusz 2 CUA - ICUR i cena progowa. ....	57
Tab. 71. Prognozowana liczba pacjentów aktywnie leczonych w ramach programu lekowego ZZSK w rozpatrywanym horyzoncie czasowym, tj. w latach 2018-2019. ...	61
Tab. 72. Prognozowana dodatkowa liczba pacjentów włączana do programu lekowego ZZSK w rozpatrywanym horyzoncie czasowym. ....	61
Tab. 73. Prognoza udziałów rynkowych poszczególnych inhibitorów TNF-alfa w ramach programu lekowego dotyczącego ZZSK. ....	62
Tab. 74. Prognoza udziałów rynkowych poszczególnych inhibitorów TNF-alfa w ramach programu lekowego dotyczącego ZZSK - korekta. ....	62
Tab. 75. Prognoza udziałów rynkowych poszczególnych inhibitorów TNF-alfa oraz sekukinumabu w ramach programu lekowego dotyczącego ZZSK. ....	62
Tab. 76. Prognoza udziałów rynkowych poszczególnych inhibitorów TNF-alfa oraz sekukinumabu w ramach programu lekowego dotyczącego ZZSK - korekta. ....	63
Tab. 77. Oszacowanie średniego rocznego kosztu pacjentoroku terapii. ....	63

Tab. 78. Zestawienie parametrów wykorzystanych w ramach analizy wpływu na budżet. .....	64
Tab. 79. Koszty stosowania poszczególnych inhibitorów TNF-alfa w leczeniu ZZSK - scenariusz istniejący, analiza podstawowa (wszystkie kwoty podano w PLN).....	66
Tab. 80. Koszty stosowania poszczególnych inhibitorów TNF-alfa oraz sekukinumabu w leczeniu ZZSK - scenariusz nowy, analiza podstawowa, RSS (wszystkie kwoty podano w PLN).....	67
Tab. 81. Koszty stosowania poszczególnych inhibitorów TNF-alfa oraz sekukinumabu w leczeniu ZZSK - scenariusz nowy, analiza podstawowa, brak RSS (wszystkie kwoty podano w PLN).....	67
Tab. 82. Koszty inkrementalne - analiza podstawowa, RSS (wszystkie kwoty podano w PLN). ....	67
Tab. 83. Koszty inkrementalne - analiza podstawowa, brak RSS (wszystkie kwoty podano w PLN). ....	68
Tab. 84. Koszty stosowania poszczególnych inhibitorów TNF-alfa w leczeniu ZZSK - scenariusz istniejący, wariant minimalny, RSS (wszystkie kwoty podano w PLN). ....	68
Tab. 85. Koszty stosowania poszczególnych inhibitorów TNF-alfa w leczeniu ZZSK - scenariusz istniejący, wariant minimalny, brak RSS (wszystkie kwoty podano w PLN). ....	69
Tab. 86. Koszty stosowania poszczególnych inhibitorów TNF-alfa oraz sekukinumabu w leczeniu ZZSK - scenariusz nowy, wariant minimalny, RSS (wszystkie kwoty podano w PLN). ....	69
Tab. 87. Koszty stosowania poszczególnych inhibitorów TNF-alfa oraz sekukinumabu w leczeniu ZZSK - scenariusz nowy, wariant minimalny, brak RSS (wszystkie kwoty podano w PLN).....	69
Tab. 88. Koszty inkrementalne - wariant minimalny, RSS (wszystkie kwoty podano w PLN). ....	70
Tab. 89. Koszty inkrementalne - wariant minimalny, brak RSS (wszystkie kwoty podano w PLN). ....	70
Tab. 90. Koszty stosowania poszczególnych inhibitorów TNF-alfa w leczeniu ZZSK - scenariusz istniejący, wariant maksymalny, RSS (wszystkie kwoty podano w PLN). ..	71
Tab. 91. Koszty stosowania poszczególnych inhibitorów TNF-alfa w leczeniu ZZSK - scenariusz istniejący, wariant maksymalny, bez RSS (wszystkie kwoty podano w PLN). ....	71
Tab. 92. Koszty stosowania poszczególnych inhibitorów TNF-alfa oraz sekukinumabu w leczeniu ZZSK - scenariusz nowy, wariant maksymalny, RSS (wszystkie kwoty podano w PLN).....	71
Tab. 93. Koszty stosowania poszczególnych inhibitorów TNF-alfa oraz sekukinumabu w leczeniu ZZSK - scenariusz nowy, wariant maksymalny, brak RSS (wszystkie kwoty podano w PLN).....	72
Tab. 94. Koszty inkrementalne - wariant maksymalny, RSS (wszystkie kwoty podano w PLN). ....	72
Tab. 95. Koszty inkrementalne - wariant maksymalny, brak RSS (wszystkie kwoty podano w PLN). ....	72

Tab. 96. Strategia przeszukiwania bazy MEDLINE (PubMed) - badania pierwotne dotyczące jednego z komparatorów certolizumabu pegol, data wyszukiwania: 09.05.2017.....	81
Tab. 97. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE - badania pierwotne dotyczące jednego z komparatorów, data wyszukiwania: 09.05.2017 .....	82
Tab. 98. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library - badania pierwotne dotyczące jednego z komparatorów - certolizumabu, data wyszukiwania: 09.05.2017 .....	82



## Bibliografia

- ChPL Cimzia** Charakterystyka Produktu Leczniczego - Cimzia, [on-line] [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/00/1037/human\\_med\\_001294.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/00/1037/human_med_001294.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
- AE 2016** [REDACTED]
- BIA 2016** [REDACTED]
- AKL 2016** [REDACTED]
- APD 2016** [REDACTED]
- Łaszewska 2014** Agata Łaszewska, Beata Łaskowska, Monika Natkaniec, Krzysztof Gajda, Dariusz Gilewski. Przewlekłe choroby zapalne naturalna historia choroby, epidemiologia, uwarunkowania ekonomiczne, Kraków 2014 [http://www.konstytutni.org.pl/web/uploads/media/Przewlek%C5%82e%20choroby%20zapalne\\_update.pdf](http://www.konstytutni.org.pl/web/uploads/media/Przewlek%C5%82e%20choroby%20zapalne_update.pdf)
- Szczeklika 2012** Intema Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2012.

## Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych - badania pierwotne dla certolizumabu

Tab. 96. Strategia przeszukiwania bazy MEDLINE (PubMed) - badania pierwotne dotyczące jednego z komparatorów certolizumabu pegol, data wyszukiwania: 09.05.2017

Identyfikator zapytania	Kwerendy	Wyniki
#1	"Spondylitis, Ankylosing"[MeSH Terms]	13 174
#2	"Spondylitis, Ankylosing"[Text Word]	13 174
#3	"Ankylosing Spondylitis"[Text Word]	16 462
#4	"Ankylosing Spondyloarthritis"[Text Word]	83
#5	"Rheumatoid Spondylitis"[Text Word]	132
#6	"Spondylitis, Rheumatoid"[Text Word]	9
#7	"Spondylarthritis Ankylopoietica"[Text Word]	66
#8	"Ankylosing Spondylarthritis"[Text Word]	392
#9	"Ankylosing Spondylarthritis"[Text Word]	1
#10	"Bechterew* Disease"[Text Word]	53
#11	"Marie-Struempell Disease"[Text Word]	2
#12	"Marie Struempell Disease"[Text Word]	2
#13	"axial spondyloarthritis"[Text Word]	668
#14	"axial SpA"[Text Word]	297
#15	"axSpA"[Text Word]	233
#16	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	16 831
#17	"certolizumab pegol"[Supplementary Concept]	397
#18	certolizumab[Text Word]	855
#19	CDP870[Text Word]	23
#20	"CDP 870"[Text Word]	15
#21	Cimzia[Text Word]	23
#22	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	875
#23	randomized controlled trial [pt]	432 806
#24	controlled clinical trial [pt]	519 402
#25	randomized[tiab]	408 059
#26	placebo [tiab]	184 225
#27	clinical trials as topic [mesh : noexp]	179 323
#28	randomly [tiab]	270 437
#29	#23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	1 049 328
#30	animals [mh] NOT humans [mh]	4 323 056
#31	#29 NOT #30	965 177

Identyfikator zapytania	Kwerendy	Wyniki
#32	#16 AND #22 AND #31	22

Tab. 97. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE - badania pierwotne dotyczące jednego z komparatorów, data wyszukiwania: 09.05.2017

Identyfikator zapytania	Kwerendy	Wynik
#1	ankylosing spondylitis'/syn OR 'ankylosing spondylitis' AND [em-base] /im	22 459
#2	'certolizumab pegol'/syn AND [embase] /im	4 314
#3	'certolizumab'/syn AND [embase] /im	4 786
#4	#2 OR #3	4797
#5	#1 AND #4	639
#6	#5 AND ('controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomized controlled trial'/de)	68

Tab. 98. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library - badania pierwotne dotyczące jednego z komparatorów - certolizumabu, data wyszukiwania: 09.05.2017

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [spondylitis, Ankylosing] explode all trees	522
#2	Ankylosing Spondylitis	1 309
#3	Rheumatoid Spondylitis	331
#4	Spondylarthritis Ankylopoietica	4
#5	Ankylosing Spondylarthritis	226
#6	Ankylosing Spondylarthritis	2
#7	Ankylosing Spondyloarthritis	5
#8	Ankylosing Spondyloarthritis	290
#9	Bechterew <sup>o</sup> disease	38
#10	Marie-Struempell disease	3
#11	Marie Struempell disease	8
#12	axial spondyloarthritis	250
#13	axial SpA	122
#14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	1 407
#15	certolizumab	358
#16	CDP870	14
#17	CDP 870	4

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#18	Cimzia	23
#19	#15 OR #16 OR #17 OR #18	358
#20	#14 AND #19	59



## Aneks 2. Badania pierwotne dot. certolizumabu wykluczone z opracowania

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). Certolizumab pegol (Cimzia) Penarth: All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC), secretariat of the All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). AWMSG Secretariat Assessment Report Advice No. 3114. 2014	Raport HTA
2	National Horizon Scanning Centre. Certolizumab pegol (Cimzia) for active ankylosing spondylitis (AS) - second or third line ; after intolerance or inadequate response to at least one non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID). Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC). Horizon Scanning Review. 2011	Raport HTA

## Aneks 3. Badania pierwotne dla certolizumabu włączone do opracowania

Oznaczenie	Publikacja
RAPID-axSpA	Landewé R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease FJ, Reveille JD, Rudwaleit M, van der Heijde D, StaahC, Hoepken B, Fichtner A, Coteur G, de Longueville M, Sieper J. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2014 Jan;73(1):39-47.
	Sieper J, Kivitz A, van Tubergen A, Deodhar A, Coteur G, Woltering F, Landewé R. Impact of certolizumab pegol on patient-reported outcomes in patients with axial spondyloarthritis. <i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i> . 2015 Oct;67(10):1475-80.
	Sieper J, Landewé R, Rudwaleit M, van der Heijde D, Dougados M, Mease FJ, Braun J, Deodhar A, Kivitz A, Walsh J, Hoepken B, Nurminen T, Maksymowych WP. Effect of Certolizumab Pegol Over Ninety-Six Weeks in Patients With Axial Spondyloarthritis: Results from a Phase III Randomized Trial. <i>Arthritis Rheumatol</i> . 2015 Mar;67(3):668-77.
	Ostehaus JT, Furusuo O. Baseline and validity, responsiveness and reliability of the arthritis-specific Work Productivity Survey assessing workplace and household productivity with and outside the home in patients with axial spondyloarthritis, including non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis. <i>Arthritis Res Ther</i> . 2014 Aug 6;16(4):R164. [Epub ahead of print]
	Rudwaleit M, Rosenbaum JT, Landewé R, Mirzo-Osteig H, Sieper J, van der Heijde D, Davies O, Bartz H, Hoepken B, Nurminen T, Deodhar A. Observed increase of uveitis following certolizumab pegol treatment in patients with axial spondyloarthritis. <i>Arthritis care &amp; research</i> 2016 68(6): 838-844.
	Braun J, Maksymowych WP, Landewé R, Baraliakos X, Hermann KG, Machado F, van der Heijde D. Achievement of Remission of Inflammation in the Spine and Sacroiliac Joints Measured by Magnetic Resonance Imaging (MRI) in Patients with Axial Spondyloarthritis, and Associations Between MRI and Clinical Remission, Over 96 Weeks of Treatment with Certolizumab Pegol [abstract]. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2015, 74(Suppl 2), 134-135.
	Deodhar AA, Sieper J, Davies O, Nurminen T, Mease FJ. Effect of Weight on Efficacy of Certolizumab Pegol in Patients with Axial Spondyloarthritis [abstract]. <i>Arthritis Rheumatol</i> . 2015; 67 (suppl 10).
	Deodhar AA, Dougados M, Landewé R, Sieper J, Maksymowych WP, Rudwaleit M, van Den Bosch F, Braun J, Mease FJ, Kivitz A, Walsh J, Davies O, Hoepken B, Peterson L, van der Heijde D. Safety and Efficacy of Certolizumab Pegol over 204 Weeks in Patients with Axial Spondyloarthritis, Including Ankylosing Spondylitis and Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis [abstract]. <i>Arthritis Rheumatol</i> . 2016; 68 (suppl 10).
	Dougados M, Davies O, Nurminen T, Coteur G, Gossea L. Discrepancy Between Patients and Physicians Acceptable Symptom States in Axial Spondyloarthritis: Findings from the RAPID-axSpA Study [abstract]. <i>Arthritis Rheumatol</i> . 2015; 67 (suppl 10).
	van der Heijde D, Braun J, Rudwaleit M, Furusuo O, Kavanaugh A. Increased Participation in Daily Activities After 24 Weeks of Certolizumab Pegol Treatment of Axial Spondyloarthritis Patients, Including Patients with Ankylosing Spondylitis: Results of a Phase 3 Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Study [abstract]. <i>Arthritis &amp; Rheumatism</i> 2012; 64, S992.
	van der Heijde D, Maksymowych WP, Landewé R, StaahC, Hoepken B, Fichtner A, Kieler D, Braun J. Effect of Certolizumab Pegol on Inflammation of Spine and Sacroiliac Joints in Patients with Axial Spondyloarthritis: 12-Week Magnetic Resonance Imaging results of a Phase 3 Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Study [abstract]. <i>Arthritis &amp; Rheumatism</i> 2012; 64, (suppl 10) S730.
	van der Heijde D, Braun J, Rudwaleit M, Furusuo O, Kavanaugh A. Improvements in Work and Household Productivity after 24 Weeks of Certolizumab Pegol in Treatment of Axial Spondyloarthritis Patients, Including Patients with Ankylosing Spondylitis: Results of Rapid-AxSpA Study [abstract]. <i>Ann Rheum Dis</i> 2013; 72, S87.
	van der Heijde D, Braun J, Rudwaleit M, Furusuo O, Kavanaugh A. Continued Improvements in Workplace and Household Productivity with Certolizumab Pegol Treatment in Axial Spondyloarthritis, Including Ankylosing Spondylitis and Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis: 48-Week Results from the Rapid-axSpA Study [abstract]. <i>Value in Health</i> 2013; 16 (7), A570.
	van der Heijde D, Maksymowych WP, Landewé R, StaahC, B.
Hoepken B, Fichtner A, Kieler B, Braun J. Effect of certolizumab pegol on inflammation of spine and sacroiliac joints in patients with axial spondyloarthritis: 12-Week magnetic resonance imaging results of Rapid-axSpA study [abstract]. <i>Ann Rheum Dis</i> 2013; 72, A515-A516.	

Oznaczenie	Publikacja
	van der Heijde D, Braun J, Rudwaleit M, Furman J, Kavanaugh A. Improvements in productivity at paid work and within household, and increased participation in daily activities after 24 weeks of certolizumab pegol treatment of axial spondyloarthritis patients, including patients with ankylosing spondylitis: results of a phase 3 double-blind randomized placebo-controlled study [abstract]. <i>Value in Health</i> 2013; 16, A228.
	van der Heijde D, Maksymowych WP, Landewé R, Stach C, Hoepken B, Fichtner A, Kieler D, Braun J. Effect of certolizumab pegol on inflammation of spine and sacroiliac joints in patients with axial spondyloarthritis: 12-week magnetic resonance imaging results of rapid-excess study [abstract]. <i>Rheumatology</i> 2014; 53 (1), i139-i139.
	van der Heijde D, Braun J, Rudwaleit M, Furman J, Kavanaugh A
	Sustained Improvements in Workplace and Household Productivity and Social Participation With Certolizumab Pegol Over 96 Weeks in Patients With Axial Spondyloarthritis, Including Ankylosing Spondylitis and Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis [abstract]. <i>Value in Health</i> 2014; 17, A687.
	van der Heijde D, Braun J, Rudwaleit M, Furman J, Kavanaugh A, Clinical Responses and Improvements in Patient-Reported Outcomes are Associated with Increased Productivity in the Workplace and at Home in Axial Spondyloarthritis Patients Treated with Certolizumab Pegol [abstract]. <i>Value in Health</i> 2015; 18, A654.
	van der Heijde D, Braun J, Rudwaleit M, Furman J, Kavanaugh A. Clinical Responses and Improvements in Patient-Reported Outcomes are Associated with Increased Productivity in the Workplace and at Home in Axial Spondyloarthritis Patients Treated with Certolizumab Pegol [abstract]. <i>Arthritis Rheumatol</i> 2015; 67 (suppl 10).
	van der Heijde D, Maksymowych WP, Landewé R, Stach C, Hoepken B, Davies O, Nurminen T, Braun J. Factors Associated with Structural Damage in the Spine, as Measured by X-ray, in Patients with Axial Spondyloarthritis Treated with Certolizumab Pegol Over 96 Weeks [abstract]. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2015; 74 (Suppl 2), 268-268.
	van der Heijde D, Dougados M, Landewé R, Sieper J, Maksymowych WP, Rudwaleit M, Hoepken B. Certolizumab Pegol for the Treatment of Axial Spondyloarthritis: 4-Year Outcomes from the Rapid-Axis Trial [abstract]. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> (2016), 75 (Suppl 2), 808-808.
	van der Heijde D, Braun J, Rudwaleit M, Landewé R, Furman J, Kavanaugh A. Long-Term Improvements in Workplace and Household Productivity and Social Participation over 4 Years of Certolizumab Pegol Treatment in Patients with Axial Spondyloarthritis, Including Ankylosing Spondylitis and Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis [abstract]. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2016; 75 (Suppl 2), 809-809.
	van der Heijde D, Braun J, Rudwaleit M, Landewé R, Furman J, Kavanaugh A. Long-Term Improvements in Workplace and Household Productivity and Social Participation over 4 Years of Certolizumab Pegol Treatment in Patients with Axial Spondyloarthritis, Including Ankylosing Spondylitis and Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis [abstract]. <i>Value in Health</i> 2016; 19 (7), A546.
	van der Heijde D, Barlas X, Hermann KG, Landewé R, Machado F, Maksymowych WP, Davies O, de Feytaud H, Hoepken B, Bauer I, Nurminen T, Braun J. Four-Year Imaging Outcomes in Patients with Axial Spondyloarthritis Treated with Certolizumab Pegol, Including Patients with Ankylosing Spondylitis and Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis [abstract]. <i>Arthritis Rheumatol</i> 2016; 68 (suppl 10).
	Landewé R, Nurminen T, Davies O, Turina M, Baeten D. A Single Determination of C-Reactive Protein Does Not Suffice To Exclude a Patient with a Diagnosis of Axial Spondyloarthritis "CRP-Negative" [abstract]. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2016; 75 (Suppl 2), 325-325.
	Landewé R, Rudwaleit B, van der Heijde D, Dougados M, Maksymowych WP, Braun J, Kieler D. [abstract]. Effect of Certolizumab Pegol on Signs and Symptoms of Ankylosing Spondylitis and Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis: 24-Week Results of a Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Phase 3 Axial Spondyloarthritis Study. <i>Arthritis &amp; Rheumatism</i> 2012; 64, 5336-5337.
	Landewé R, Rudwaleit B, van der Heijde D, Dougados M, Maksymowych WP, Braun J, Deodhar A, Stach C, Hoepken B, Côté G, Kieler D, Fichtner A, Arledge T, Sieper J. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis: 24-week results of Rapid-Axis study [abstract]. <i>Ann Rheum Dis</i> 2013; 72: A66-A67.
	Landewé R, Rudwaleit B, van der Heijde D, Dougados M, Mease F, Reveille JD, Deodhar A. Effect of Certolizumab Pegol Over 48 Weeks in Patients With Axial Spondyloarthritis, Including Ankylosing Spondylitis and Non-radiographic Axial Spondyloarthritis [abstract]. <i>Arthritis &amp; Rheumatism</i> 2013; 65, 5767.



Oznaczenie	Publikacja
	Maksymowych W, Landewe R, Rudwaleit M, vander Heijde D, Dougados M, Mease P. Effect of Certolizumab Pegol 0 ver 48 Weeks in Patients with Axial Spondyloarthritis, Including Ankylosing Spondylitis and Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis [abstract]. <i>Journal of Rheumatology</i> 2014 ; 41 (7), 51495.
	Mease P, Dougados M, Davies O, Hurminen T, Sieper J. Certolizumab Pegol Rapidly Reduces Peripheral Entesitis and the Incidence of Tender and Swollen Joints in Patients with Active Axial Spondyloarthritis, Including Both Ankylosing Spondylitis and Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis [abstract]. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2014 ; 73(Suppl 2), 5724-725.
	Rudwaleit M, Rosenbaum JT, Landewe R, Mirzo-Ortega H, Sieper J, vander Heijde D, Deodhar A. Observed increase of uveitis following certolizumab pegol treatment in patients with axial spondyloarthritis [abstract]. <i>Arthritis Care &amp; Research</i> 2016 ; 68(6), 838-844.
	Sieper J, Kivitz M, Van Tubergen A, Deodhar A, Coteur G, Landewe R. Rapid Improvements in Patient-Reported Outcomes with Certolizumab Pegol in Patients with Axial Spondyloarthritis, Including Ankylosing Spondylitis and Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis: 24-Week Results of a Phase 3 Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Study [abstract]. <i>Arthritis &amp; Rheumatism</i> 2012 ; 64 (10), 5248.
	Sieper J, Kivitz A, van Tubergen A, Deodhar A, Coteur G, Woltering F, Landewe R. Rapid Improvements in Patient-Reported Outcomes With Certolizumab Pegol in Patients With Axial Spondyloarthritis, Including Ankylosing Spondylitis And Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis: 24-Week Results of a Phase 3 Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Study [abstract]. <i>Value in Health</i> 2013 ; 16, A227
	Sieper J, Kivitz A, Van Tubergen A, Deodhar A, Coteur G, Woltering F, Landewe R. Rapid Improvements in Patient-Reported Outcomes with Certolizumab Pegol in Patients with Axial Spondyloarthritis, Including Ankylosing Spondylitis: 24-Week Results of Rapid-Aspe Study [abstract]. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2013 ; 72(Suppl 3), A287-A287.
	Sieper J, Rudwaleit M, vander Heijde D, Maksymowych W, Dougados M, Mease P, Landewe R. Long-Term Safety and Efficacy of Certolizumab Pegol in Patients with Axial Spondyloarthritis, Including Ankylosing Spondylitis and Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis: 96-Week Outcomes of the Rapid-Aspe Trial [abstract]. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> 2014 ; 73(Suppl 2), 719-720.
	Sieper J, Kivitz A, van Tubergen A, Deodhar A, Szegvari B, Hurminen T, Landewe R. Long-Term Maintenance of Improvements in Patient-Reported Outcomes With Certolizumab Pegol in Patients With Axial Spondyloarthritis, Including Ankylosing Spondylitis and Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis: 96-Week Results of the Rapid-Aspe Study [abstract]. <i>Value in Health</i> 2014 ; 17, A385.
	Sieper J, Kivitz A, van Tubergen A, Deodhar A, Harris K, Hurminen T, Landewe R. Certolizumab Pegol is Associated with Long-Term Improvements in Patient-Reported Outcomes in Axial Spondyloarthritis Patients, Including Ankylosing Spondylitis and Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis: 4-Year Outcomes from the Rapid-Aspe Study [abstract]. <i>Value in Health</i> 2016; 19(7), A595.
	Sieper J, Kivitz A, van Tubergen A, Deodhar A, Harris K, Hurminen T, Landewe R. Certolizumab Pegol is Associated with Long-Term Improvements in Patient-Reported Outcomes in Axial Spondyloarthritis Patients, Including Ankylosing Spondylitis and Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis: 4-Year Outcomes from the Rapid-Aspe Study [abstract]. <i>Value in Health</i> (2016), 19(7), A595.