

# Cosentyx<sup>®</sup> (sekukinumab) w dawce 150 mg w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów

Uzupełnienie minimalnych wymagań

Warszawa, 2017

**Autorzy**

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

**Dane kontaktowe**

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

**Zamawiający**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
ul. Marynarska 15 02-674 Warszawa

**Informacje dodatkowe**

Niniejszy dokument stanowi uzupełnienie wymagań minimalnych.

# Spis treści

<b>Wykaz skrótów i akronimów</b> .....	<b>3</b>
<b>Odpowiedź na pismo AOTMiT</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Analiza kliniczna</b> .....	<b>10</b>
1.1 Wyszukiwanie badań dla certolizumabu pegol .....	10
1.1.1 Metodyka przeglądu .....	10
1.1.2 Liczba zidentyfikowanych badań dla certolizumabu pegol .....	13
1.2 Analiza wyników .....	20
1.2.1 Sekukinumab vs placebo .....	20
1.2.2 Analizy wykorzystane na użytek porównania pośredniego .....	21
1.2.3 Sekukinumab vs adalimumab .....	24
1.2.4 Sekukinumab vs etanercept .....	25
1.2.5 Sekukinumab vs infliksymab .....	25
1.2.6 Sekukinumab vs golimumab .....	26
1.2.7 Sekukinumab vs certolizumab .....	27
<b>2 Analiza ekonomiczna</b> .....	<b>31</b>
2.1 Dane wejściowe .....	31
2.2 Wyniki .....	35
<b>3 Analiza wpływu na budżet</b> .....	<b>49</b>
3.1 Dane wejściowe .....	49
3.2 Wyniki .....	52
<b>Aneks 1. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach</b> .....	<b>57</b>
<b>Aneks 2. Znaczenie niskiej immunogenności sekukinumabu dla efektywności terapii</b> .....	<b>59</b>
<b>Spis rysunków</b> .....	<b>60</b>
<b>Spis tabel</b> .....	<b>61</b>
<b>Bibliografia</b> .....	<b>64</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

<b>ACR</b>	ocena odpowiedzi wg kryteriów <i>American College of Rheumatology</i>
<b>ADA</b>	adalimumab
<b>BSA</b>	Powierzchnia ciała (ang. <i>Body Surface Area</i> )
<b>CER</b>	certolizumab pegol
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CRP</b>	białko C-reaktywne
<b>ETA</b>	etanercept
<b>GOL</b>	golimumab
<b>HAQ-DI</b>	ocena stanu zdrowia wg <i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i>
<b>IFX</b>	infliksymab
<b>LEB</b>	skala oceny zapalenia przyczepów ścięgniastych (ang. <i>Leeds Enthesitis Index</i> )
<b>LMPCh</b>	leki modyfikujące przebieg choroby
<b>ŁZ</b>	łuszczycowe zapalenie stawów
<b>MD</b>	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i> )
<b>MTX</b>	metotreksat
<b>NNTB</b>	liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i> )
<b>NNTH</b>	liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional harmful outcome</i> )
<b>OB (ESR)</b>	szybkość opadania krwinek (ang. <i>erythrocyte sedimentation rate</i> )
<b>P</b>	poziom istotności statystycznej
<b>PASI</b>	ocena odpowiedzi <i>Psoriasis Area and Severity Index</i>
<b>PLC</b>	placebo
<b>PsA</b>	łuszczycowe zapalenie stawów (ang. <i>Psoriatic Arthritis</i> )
<b>PsARC</b>	ocena odpowiedzi <i>Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria</i>
<b>RCT</b>	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne
<b>RD</b>	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
<b>SE</b>	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i> )
<b>SEK</b>	sekukinumab
<b>SF36-PCS</b>	kwestionariusz SF-36, komponenta aktywności fizycznej (ang. <i>physical component summary</i> )
<b>SSZ</b>	sulfasalazyna
<b>WMD</b>	średnia ważona różnic (ang. <i>weighted mean difference</i> )

## Odpowiedź na pismo AOTMiT

W nawiązaniu do pisma AOTMiT z dnia 28.04.2017 o sygnaturze OT.4351.14.2017.TT.KSM.MR.3 uprzejmie informujemy:

Ad. 1. „Aktualność przedstawionej dokumentacji:

*Stwierdzono nieaktualność sposobu lub poziomu finansowania w Polsce produktów stanowiących komparatory dla sekukinumabu, z ogłoszonymi w komunikacie DGL NFZ dot. wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, aktualnym na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia). Wnioskodawca w celu oszacowania kosztów dla adalimumabu, etanerceptu, golimumabu i inflixymabu posiłkował się komunikatem DGL NFZ za okres styczeń - czerwiec 2016 r., natomiast na dzień złożenia wniosku był dostępny komunikat DGL NFZ za okres styczeń - lipiec 2016 r.”*

Wykonano aktualizację danych kosztowych w oparciu o najbardziej aktualny komunikat DGL tj. styczeń 2017.

Ad.2. „W ramach analizy klinicznej:

*„Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). Definicja populacji docelowej przeglądu jest węższa od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana.”*

Definicja populacji docelowej przeglądu jest szersza od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana, ponieważ zawężenie przeglądu do kryteriów opisanych we wnioskowanym programie lekowym skutkowałoby brakiem identyfikacji jakichkolwiek badań klinicznych. Wynika to z faktu, że kryteria włączenia do programu lekowego odbiegają od kryteriów włączenia do badań klinicznych. Mając na uwadze, że rozbieżności w zakresie kryteriów włączenia do programu lekowego oraz badań klinicznych nie mają charakteru fundamentalnego (populacja wskazana w programie lekowym jest zbliżona do tej opisywanej w badaniach klinicznych), uprzejmie prosimy o akceptację przyjętej strategii analitycznej i przedstawionych dowodów klinicznych. Jednocześnie zwracamy uwagę, że inne substancje czynne refundowane w ramach obecnego programu lekowego również nie posiadają publikacji, w których kryteria włączenia populacji idealnie odzwierciedlają kryteria zdefiniowane w programie lekowym.

Ad. „Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). W toku przeszukiwania baz informacji medycznej zidentyfikowano następujące dowody:

*Kirkham B., et al., Secukinumab Provides Rapid and Sustained Reductions in Dactylitis and Enthesitis in Patients with Psoriatic Arthritis: Analysis of Data from The Phase 3 Randomised, Multicentre, Double-Blind, Placebo-Controlled Future 2 Study. Annals of the Rheumatic Diseases. Conference: Annual European Congress of Rheumatology of the European League Against Rheumatism, EULAR 2016. United Kingdom. Conference Start: 20160608. Conference End: 20160611. 75 (pp 599-600). 2016. Date of Publication: June 2016.*

*McInnes I.B., et al., Secukinumab Provides Sustained Improvements in the Signs and Symptoms of Active Psoriatic Arthritis: 104 Weeks Results from a Phase 3 Trial. Arthritis and Rheumatology. Conference: American College of Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals Annual Scientific Meeting, ACR/ARHP 2016. United States. Conference Start: 20161111. Conference End: 20161116. 68 (pp 3703-3704). 2016. Date of publication: October 2016.*”

Obie zidentyfikowane przez analityków AOTMiT publikacje: McInnes 2016 oraz Kirkham 2016 stanowią abstrakty konferencyjne, z tego względu nie zostały uwzględnione w analizie. Jednym z przyjętych kryteriów wykluczenia opracowań z przeglądu były badania nieopublikowane w formie pełnego tekstu (dostępne jedynie jako abstrakt konferencyjny albo w postaci wyników opublikowanych jedynie na stronie clinicaltrials.gov, rozdział 2.3 w przedłożonej analizie efektywności klinicznej).

Ad. „Analiza kliniczna nie zawiera wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniach dla komparatorów, np. w badaniu ADEPT: SF-36 MCS, DLQI, PASI50, w badaniu Genovese 2007: DLQI, SF-36 MCS, ocena zmian tłuszczycowych, w tym przez lekarza, w badaniu Mease 2004: PASI50, ocena ogólna tłuszczycy wg lekarza, w badaniu IMPACT2: PASI50 (§ 4 ust. 3 pkt 5f Rozporządzenia).”

Analizę uzupełniono o wykaz parametrów podlegających ocenie w poszczególnych badaniach uwzględnionych w przeglądzie (patrz aneks 1 w załączanym uzupełnieniu analizy HTA).

Ad. „Analiza kliniczna nie zawiera zestawienia wszystkich wyników określonych w kryteriach włączenia (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia). Nie przedstawiono wyników m.in. dla następujących punktów końcowych:

- o DAS28-CRP, SF-36 PCS, HAQ-DI – w podgrupie pacjentów nielечonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa (Kavanaugh 2016);
- o zawal mięśnia sercowego, rak kolczystokomórkowy skóry, neutropenii i WZJG – w populacji całkowitej (McInnes 2015);
- o niektórych zdarzeń niepożądanych dla komparatorów (ADEPT, Genovese 2007, SPIRIT-P1, Mease 2000, Mease 2004, IMPACT, IMPACT2, GO-REVEAL).”

Analizę uzupełniono o wyniki brakujących parametrów (patrz rozdział 1.2 w załączanym uzupełnieniu analizy HTA). W przypadku analizy bezpieczeństwa z badań zidentyfikowanych dla technologii opcjonalnych ekstrahowano tylko te punkty końcowe, które wystąpiły również w fazie zaślępionej badania FUTURE 2, co umożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego z sekukinumabem. Nie uwzględniono zdarzeń niepożądanych przedstawionych w badaniu IMPACT 2, ze względu na sposób ich raportowania. W publikacji zidentyfikowanej do

badania IMPACT 2 raportowano zdarzenia niepożądane dla grupy placebo oraz dla grupy łącznej tj. pacjentów przyjmujących infliksymab oraz pacjentów losowo przydzielonych do placebo, którzy w 16 tygodniu przeszli do grupy infliksymabu, bądź pacjentów z grupy placebo, którzy przez pomyłkę otrzymali infliksymab. Nie analizowano również zdarzeń niepożądanych, które nie wystąpiły w żadnej z grup uwzględnionych w analizie, tj. gdy dane zdarzenie nie wystąpiło w obu porównywanych grupach, a wystąpiło jedynie w grupie, która nie stanowiła przedmiotu analizy np. ze względu na nieprawidłową dawkę, bądź substancję czynną nie stanowiącą technologii opcjonalnej dla sekukinumabu (sytuacja taka występowała m.in. w przypadku badania SPIRIT-P1, w którym oprócz grupy adalimumabu i placebo występowała również grupa pacjentów stosujących ixekizumab, dla której również raportowano zdarzenia niepożądane jak również w przypadku badania FUTURE 2, w którym pacjenci stosowali dawkę sekukinumabu 75 mg i m.in., tylko dla tej grupy pacjentów raportowano zawał mięśnia sercowego).

#### Ad. „III. W ramach analizy ekonomicznej

*Analiza podstawowa zawiera niewłaściwe założenia (§ 5. ust.1 pkt 1 Rozporządzenia). Zgodnie z uzgodnionym programem lekowym, ocenę adekwatnej odpowiedzi na leczenie należy ocenić w 3 miesiącu choroby dla terapii inhibitorem TNF alfa oraz w 4 miesiącu dla terapii sekukinumabu i ponownie odpowiednio w 6 i 7 miesiącu terapii, z jednoczesnym uwzględnieniem kryteriów wyłączenia z uwodnionego programu lekowego, tj. pkt. 5. ppkt. 1 - 3. Natomiast w modelu przedłożonym przez wnioskodawcę prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu braku adekwatnej odpowiedzi i prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu uzyskania małej aktywności choroby oszacowano na podstawie projektu programu lekowego załączonego do wniosku refundacyjnego.”*

Zaktualizowany model analizy dostosowano dla uzgodnionego programu lekowego (patrz załączony arkusz Excel oraz rozdział 2 w załączanym uzupełnieniu analizy HTA).

Ad. „Analiza podstawowa 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:

- *przy szacowaniu wartości parametru „prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie” (CMA) nie uwzględniono danych z badania klinicznego dla wnioskowanego leku (FUTURE 2), a jedynie dane z wybranych badań dla komparatorów, nie przedstawiono żadnego uzasadnienia dla takiego postępowania. Należy zwrócić uwagę, iż przy szacowaniu wartości dla pozostałych parametrów klinicznych uwzględniano dane z badania FUTURE 2.”*

Szacowanie wartości parametru „prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie” oparto na wartości odpowiedzi PsARC w 12-16 tyg. W badaniu FUTURE 2 odpowiedź PsARC oceniana była w 24 tygodniu, stąd dane z tego badania nie została uwzględniona w szacunkach. Należy przy tym podkreślić, że wartość wyniku

PsARC w 24 tyg. w badaniu FUTURE 2 zawierają się w testowanym w analizie przedziale ufności (analiza wrażliwości).

*Ad. „w trakcie szacowania wartości parametrów „prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu uzyskania małej aktywności choroby” wartość oszacowaną na podstawie ACR50 skorygowano o wartość prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi PsARC. Nie przedstawiono żadnego uzasadnienia dla takiego postępowania”.*

Uzasadnienie metodyki szacowania parametru „prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu uzyskania małej aktywności choroby” został przedstawione w tekście analizy (str. 14 analizy). Należy przy tym podkreślić, że pewną walidacją dla zastosowanej metodyki jest opinia ekspertów, którzy podają wartości bardzo zbliżone do tych, które zostały oszacowane w oparciu o przyjętą metodykę.

*Ad. „W analizie wrażliwości pominięto istotny parametr modelu (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia). W analizie wrażliwości nie testowano alternatywnych wartości parametrów w oparciu o wyniki badania FUTURE 2 dla mediany czasu obserwacji wynoszącej 104 tyg. (2 lata) (McInnes 2016).”*

Wyniki opublikowane w McInnes 2016 dotyczą 104 tyg. obserwacji i wobec maksymalnego czasu trwania programu lekowego (78 tyg.), kryteriów i częstości oceny odpowiedzi w programie lekowym, nie mogą stanowić źródła danych dla parametryzacji modelu. Należy przy tym podkreślić, że publikacja McInnes 2016 jest jedynie doniesieniem konferencyjnym i nie można w pełni ocenić wiarygodności publikowanych tam danych.

*Ad. „Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, dokonywane są w horyzoncie czasowym niewłaściwym dla analizy ekonomicznej (§ 5. ust. 11 Rozporządzenia). Wyniki przedstawione w analizie ekonomicznej oszacowano w zbyt krótkim horyzoncie czasowym, tj. nie obejmującym wystąpienia istotnych kosztów lub konsekwencji wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii. Ponadto uzgodniony program lekowy zakłada leczenie pacjentów z tuszczycowym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym w czasie do 18 mies. (1,5 roku) z możliwością ponownego włączenia pacjenta do programu. Jednocześnie należy zauważyć, że jeżeli horyzont czasowy przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1 i ust. 2 pkt 2-4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników (§ 5. ust. 7 Rozporządzenia).”*

Zaktualizowany model analizy dostosowano do horyzontu czasu leczenia pojedynczym lekiem w ramach programu lekowego (tj. 18 miesięcy). W związku z horyzontem analizy, szacunki zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników. Model analizy nie uwzględnia możliwości ponownego włączenia do programu lekowego, ponieważ mając na uwadze typ analizy (analiza minimalizacji



kosztów), wydłużanie horyzontu i uwzględnienie wszystkich możliwych sekwencji stosowania leków w programie nie niesie ze sobą żadnych wartościowych informacji dla płatnika (szczególnie mając na uwadze nowe leki biologiczne wchodzące na rynek oraz obecność nowych odpowiedników stosowanych już leków). Zaktualizowane oszacowania przedstawiono w rozdziale 2 w załączanym uzupełnieniu analizy HTA.

*Ad „IV. W ramach analizy wpływu na budżet*

*Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia). Analiza nie zawiera oszacowania liczby osób spełniających kryteria refundacji sekukinumabu 150 mg, zgodnie z rozpatrywanym wnioskiem - uzgodnionym programem lekowym (szacowana liczba osób wcześniej nieleczonych inhibitorami TNF $\alpha$  bez zmian tłuszczowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego).”*

Analizę uzupełniono o zmodyfikowany szacunek rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku - patrz rozdział 3 w załączanym uzupełnieniu analizy HTA.

*Ad. „Pomimo, że wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet nie zawiera wskazania dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji (§ 6 ust. 5 Rozporządzenia). W analizie wnioskodawcy nie odniesiono się do zapisów ustawy w kontekście porównania z komparatorami.”*

W rozdziale 2 analizy przedstawiono warunki wskazujące na utworzenie oddzielnej grupy limitowej oparte na kryteriach utworzenia wspólnej grupy limitowej zawarte w art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji. Art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji przedstawia warunki utworzenia odrębnej grupy limitowej w warunkach, w których w myśl art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji zachodzą warunki utworzenia wspólnej grupy limitowej. Zatem art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji jest podrzędny (warunkowany) art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji - tj. ma znaczenie tylko w kontekście spełnienia warunków art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji. Ponieważ warunki zawarte w art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji nie zachodzą we wnioskowanym wskazaniu, odnośnienie się do zapisów art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji jest bezprzedmiotowe.

*Ad. „V.Dodatkowe uwagi*

*Informacje zawarte w analizach (klinicznej, ekonomicznej i wpływu na budżet) są nieaktualne na stan obecny, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen, poziomu i sposobu finansowania technologii alternatywnych. Powyższe analizy zostały sporządzone w październiku 2016 r. (data wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych 01.09.2016 r., dane kosztowe pochodzą z komunikatów DGL styczeń-czerwiec 2016 r. W związku z powyższym*

*należałoby zaktualizować analizy w zakresie całości dla porównania sekukinumabu z inhibitorami TNF-alfa (w tym certolizumab pegol, lek refundowany od stycznia 2017 roku) na stan obecny.”*

Analizę zaktualizowano w zakresie porównania z certolizumabem, danych kosztowych oraz nowych warunków prowadzenie leczenie w programie lekowym - patrz załączony dokument „Uzupełnienie minimalnych wymagań”.

*Ad. „Dodatkowo, nie jest jasne, dlaczego w CMA znajdują się informacje o szacowaniu parametrów odpowiedzi klinicznej na podstawie danych dla grupy placebo z uwzględnionych badań klinicznych. Przedstawione dane liczbowe wskazują, iż parametry były szacowane na podstawie danych z grup aktywnie leczonych pacjentów. Ponadto wartości parametrów „prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu uzyskania mniejszej aktywności choroby” przedstawiono z [90% CI], a nie [95% CI] bez wytłumaczenia takiego postępowania.”*

Informacja o szacowaniu parametrów odpowiedzi klinicznej na podstawie danych dla grupy placebo jest błędem edycyjnym - zgodnie z uwagą AOTMiT parametry odpowiedzi klinicznej szacowano na podstawie danych dla grup aktywnie leczonych pacjentów.

Wybór 90% lub 95% przedziału ufności jest zawsze wyborem arbitralnym w analizie tj. uzasadnienie dla 95% CI jest takie samo jak dla 90% CI. Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom analityków AOTMiT w zaktualizowanej dokumentacji zastosowano 95%CI.

# 1 Analiza kliniczna

## 1.1 Wyszukiwanie badań dla certolizumabu pegol

### 1.1.1 Metodyka przeglądu

W celu odnalezienia badań, w których oceniano certolizumab pegol we wnioskowanej populacji pacjentów, przejrano następujące bazy danych: PubMed, EMBASE, The Cochrane Library.

#### 1.1.1.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

Prace zidentyfikowane w powyższym procesie były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Ocenie poddano prace opublikowane w języku polskim oraz angielskim. Nie analizowano doniesień konferencyjnych dotyczących danych, które nie zostały przedstawione w formie pełnej publikacji.

Pełne teksty prac, które przeszły wstępną kwalifikację, były oceniane pod kątem zgodności z kryteriami wymienionymi w Tab. 1.

**Tab. 1. Kryteria włączenia i wykluczenia - opracowania pierwotne dla certolizumabu pegol.**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, z niezadowalającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki, bez zmian łuszczycowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nieleczeni wcześniej inhibitarami TNF-alfa.	<ul style="list-style-type: none"><li>• pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku;</li><li>• badania na zdrowych ochotnikach.</li></ul>
Interwencja	Sekukinumab stosowany w dawce 150 mg podawanej we wstrzyknięciu podskórnym w tygodniu 0, 1, 2, 3, 4, a następnie co miesiąc w leczeniu podtrzymującym.	<ul style="list-style-type: none"><li>• dawka sekukinumabu inna niż 150 mg we wstrzyknięciu podskórnym;</li><li>• schemat i sposób podania sekukinumabu niezgodny z ChPL;</li><li>• dawka lub schemat i sposób podania technologii opcjonalnej niezgodne z zapisami programu lekowego <i>Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)</i>;</li></ul>
Komparatory	Certolizumab pegol stosowany w dawce nasycającej 400 mg w tygodniach 0, 2, 4, a następnie w dawce podtrzymującej 200 mg co 2 tygodnie, lub ewentualnie 400 mg co cztery tygodnie.	

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• zbyt krótki okres obserwacji lub leczenia (poniżej 12 tygodni w przypadku certolizumabu pegol i 16 tygodni w przypadku sekukinumabu), uniemożliwiający wnioskowanie co do skuteczności leczenia.</li> </ul>
Punkty końcowe	<p>W zakresie oceny skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź reumatologiczna (np. zgodna z kryteriami ACR);</li> <li>• odpowiedź dermatologiczna (np. PASI);</li> <li>• ocena aktywności choroby;</li> <li>• ocena stanu zdrowia;</li> <li>• jakość życia;</li> </ul> <p>W zakresie oceny bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane ogółem;</li> <li>• poważne zdarzenia niepożądane;</li> <li>• zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;</li> <li>• infekcje;</li> <li>• inne najczęściej występujące zdarzenia niepożądane.</li> </ul>	Publikacje, w których nie analizowano żadnego z wymienionych punktów końcowych.
Metodyka	Prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania nieopublikowane w formie pełnego tekstu (dostępne jedynie jako abstrakt konferencyjny albo w postaci wyników opublikowanych jedynie na stronie clinicaltrials.gov);</li> <li>• badania bez randomizacji lub z pseudorandomizacją;</li> <li>• badania niekontrolowane;</li> <li>• brak oceny reumatologicznych punktów końcowych (z grupy ACR lub PsARC);</li> <li>• analizy post-hoc przeprowadzone dla podgrup wydzielonych ze względu na parametry nieuwzględnione na etapie stratyfikacji randomizacji;</li> </ul>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<ul style="list-style-type: none"> <li>sposób przedstawienia wyników uniemożliwiający wyekstrahowanie danych zgodnych z kryteriami włączenia (np. przedstawienie wyników dla kilku wskazań razem, badania mające cel inny niż porównanie skuteczności lub bezpieczeństwa analizowanych leków).</li> </ul>

ACR - ocena odpowiedzi wg kryteriów *American College of Rheumatology*; Ch PL - Charakterystyka Produktu Leczniczego; PASI - ocena odpowiedzi *Psoriasis Area and Severity Index*; PsARC - ocena odpowiedzi *Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria*.

### 1.1.1.2 Strategia przeszukiwania baz danych

W Tab. 2, Tab. 3 oraz Tab. 4 przedstawiono strategie przeszukiwania baz danych.

**Tab. 2. Strategia przeszukiwania bazy PubMed - data przeszukiwania: 08.05.2017.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Arthritis, Psoriatic [Mesh]	4684
#2	Psoriatic Arthritis [tw]	7644
#3	Psoriasis Arthropathica [tw]	71
#4	Psoriasis, Arthritic [tw]	0
#5	Arthritic Psoriasis [tw]	15
#6	Arthritis, Psoriatic [tw]	4699
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	7691
#8	Certolizumab Pegol [Mesh]	397
#9	Certolizumab Pegol* [tw]	678
#10	Cimzia* [tw]	24
#11	CDP870* [tw]	23
#12	CDP 870 [tw]	15
#13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	700
#14	#7 AND #13	79
#15	randomized controlled trial [pt]	432806
#16	controlled clinical trial [pt]	519402
#17	randomized [tiab]	408059
#18	placebo [tiab]	184225
#19	clinical trials as topic [mesh: noexp]	179323
#20	randomly [tiab]	270437
#21	trial [ti]	165722
#22	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	1090087
#23	animals [mh] NOT humans [mh]	4323056

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#24	#22 NOT #23	1004203
#25	#14 AND #24	19

**Tab. 3. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library - data przeszukiwania: 08.05.2017.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees	231
#2	Arthritis, Psoriatic	935
#3	Psoriatic Arthritis	935
#4	#1 OR #2 OR #3	935
#5	MeSH descriptor: [Certolizumab Pegol] explode all trees	69
#6	Certolizumab Pegol*	322
#7	Cimzia*	22
#8	CDP870*	13
#9	CDP 870	4
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	324
#11	#4 AND #10	56

**Tab. 4. Strategia przeszukiwania bazy Embase - data przeszukiwania: 08.05.2017.**

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'psoriatic arthritis'/exp OR 'psoriatic arthritis'	17076
#2	'certolizumab pegol'/exp OR 'certolizumab pegol'	4352
#3	#1 AND #2	658
#4	#3 AND ('controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomized controlled trial'/de)	83

### 1.1.2 Liczba zidentyfikowanych badań dla certolizumabu pegol

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (B.Sz. i T.M.). Między analitykami, dokonującymi selekcji prac na etapie analizy pełnych tekstów publikacji, nie było niezgodności.

W toku przeszukiwań baz danych 158 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 7 pełnych tekstów zostało poddanych szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Spośród tych prac do analizy włączono 6 opracowań pierwotnych, które dotyczyły 1 badania klinicznego.

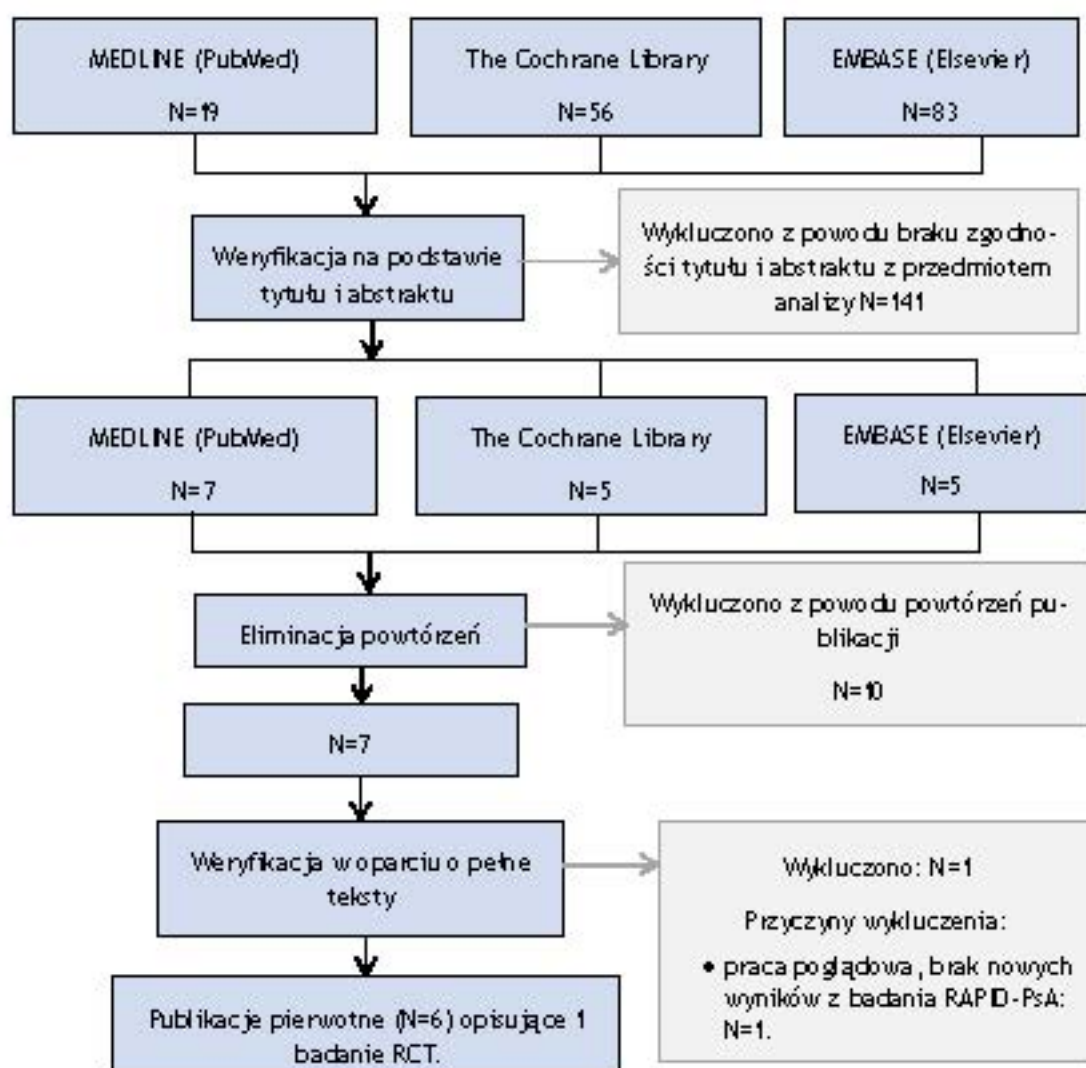
Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa certolizumab pegol włączono:

- 6 prac dotyczących 1 badania klinicznego porównującego certolizumab pegol z placebo - badanie RAPID-PsA.

Nie zidentyfikowano żadnego badania bezpośrednio porównującego sekukinumab z certolizumabem pegol, dlatego też podobnie jak w przypadku wszystkich uwzględnionych technologii opcjonalnych konieczne było wykonanie porównania pośredniego poprzez wspólny komparator placebo.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania przedstawiono poniżej.

**Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne dla certolizumabu pegol) - diagram PRISMA.**



Źródło: Moher 2009

### 1.1.2.1 Prace włączone do opracowania

W Tab. 5 wymieniono prace zidentyfikowane dla certolizumab pegol (badanie RAPID-PsA).

**Tab. 5. Prace włączone do opracowania dla certolizumabu pegol.**

Publikacja	Referencja	Uwagi
RAPID-PsA		
Mease 2015	Mease P(1), Deodhar A(2), Fleischmann R(3), Wollenhaupt J(4), Gladman D(5), Leszczyński P(6), Vitek P(7), Turkiewicz A(8), Khraishi M(9), Fitzgerald O(10), Landewé R(11), de Longueville M(12), Hoepken B(13), Peterson L(14), van der Heijde D(15). Effect of certolizumab pegol over 96 weeks in patients with psoriatic arthritis with and without prior antitumour necrosis factor exposure. <i>RMD Open</i> . 2015 Jun 25 ;1(1):e000119.	Wyniki przedłużonej fazy badania RAPID-PsA - 98. tydzień.
Mease 2014	Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, Wollenhaupt J, Khraishi M, Kielar D, Woltering F, Stach C, Hoepken B, Arledge T, van der Heijde D. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomized placebo-controlled study (RAPID-PsA). <i>Ann Rheum Dis</i> . 2013 Oct 16 <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> (2014) 73:1 (48-55). Date of Publication: January 2014.	Główna publikacja do badania RAPID-PsA.
Van der Heijde 2014	Van der Heijde D, Fleischmann R, Wollenhaupt J, Deodhar A, Kielar D, Woltering F, Stach C, Hoepken B, Arledge T, Mease PJ. Effect of different imputation approaches on the evaluation of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis: results of the RAPID-PsA 24-week phase III double-blind randomised placebo-controlled study of certolizumab pegol. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> (2014) 73:1 (233-237). Date of Publication: January 2014.	Wyniki oceny progresji radiograficznej u pacjentów z badania RAPID-PsA.
Gladman 2014	Gladman D, Fleischmann R, Coteur G, Woltering F, Mease PJ. Effect of Certolizumab Pegol on Multiple Facets of Psoriatic Arthritis as Reported by Patients: 24-Week Patient-Reported Outcome Results of the RAPID-PsA Study. <i>Arthritis care &amp; research</i> (2014) 66:7 (1085-92).	Ocena jakości życia -wyniki raportowane przez pacjentów uwzględnionych w badaniu RAPID-PsA.
Kavanaugh 2015	Kavanaugh A, Gladman D, Van Der Heijde D, Purcaru O, Mease P. Improvements in productivity at paid work and within the household, and increased participation in daily activities after 24 weeks of certolizumab pegol treatment of patients with psoriatic arthritis: Results of a phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> (2015) 74:1 (44-51). Date of Publication: 1 Jan 2015.	Wyniki kwestionariusza oceny wpływu objawów związanych z zapaleniem stawów na produktywność pacjenta w miejscu pracy i w domu o raz na udział w działaniach rodzinnych, społecznych i rekreacyjnych.
Osterahaus 2014	Osterahaus J.T, Purcaru O. Discriminant validity, responsiveness and reliability of the arthritis-specific Work Productivity Survey assessing workplace and household productivity in patients with psoriatic arthritis. <i>Arthritis Research and Therapy</i> (2014) 16:4 Article Number: R140. Date of Publication: 4 Jul 2014	



### 1.1.2.2 Prace wykluczone z opracowania

W Tab. 6 wymieniono prace wykluczone z przeglądu opracowań pierwotnych dla certolizumabu pegol.

**Tab. 6 . Prace wykluczone z opracowania.**

<b>Publikacja</b>	<b>Referencja</b>	<b>Przyczyna wykluczenia</b>
Acosta-Felquer 2016	Acosta-Felquer ML(1), Rosa J(1), Soriano ER(1). An evidence-based review of certolizumab pegol in the treatment of active psoriatic arthritis: place in the rapy. Open Access Rheumatol. 2016 Mar 30 ;8: 37-44.	Praca pogładowa, odnosząca się do wyników badania PARO-PsA, które zostały przedstawione we wcześniejszych publikacjach. Brak nowych danych.

### 1.1.2.3 Charakterystyka badania RAPID-PsA

W Tab. 7 przedstawiono charakterystykę badania RAPID-PsA.

Tab. 7. Charakterystyka badania RAPID-PsA.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>RAPID-PsA Źródło finansowania: UCB Pharma</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ typ badania: równoległe, randomizowane, kontrolewane placebo badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnej ślepej próby;</li> <li>▪ badanie wieloośrodkowe (52 ośrodk);</li> <li>▪ liczba armii: 3;</li> <li>▪ randomizacja: tak, ze stratyfikacją ze względu na ośrodek badawczy oraz wcześniejszą ekspozycję na inhibitory TNF 1:1:1, przy zastosowaniu systemu IMR (ang. Interactive Voice Response);</li> <li>▪ zaslepienie: tak, podwójne, nie podano szczegółowego opisu metody zaslepienia;</li> <li>▪ typ hipotezy: superiority;</li> <li>▪ okres obserwacji: 24 tyg. (obserwacja podstawowa, podwójnie zaslepiony okres);</li> <li>▪ utrata pacjentów z badania: dostępna informacja o liczbie pacjentów, którzy zaprzestali leczenia, wraz z podaniem przyczyny: 10 (7,2%) pacjentów z powodu CER 200, 15 (11,1%) pacjentów z powodu CER 400 oraz 15 (11,0%) pacjentów z powodu FLC pierwotnego badania;</li> <li>▪ ocena wskaźnika Jada: 4/5.</li> </ul> <p>Interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ grupa A: oertolizumab 400 mg w tygodniu 0, 2 i 4 z następną dawką 200 mg co 2 tygodnie;</li> <li>▪ grupa B: lub 400 mg co 4 tygodnie;</li> <li>▪ grupa C: placebo.</li> </ul>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wiek ≥ 18 lat;</li> <li>▪ łZS zdiagnozowane ≥ 6 miesięcy wcześniej (diagnoza zgodnie z CASPAR);</li> <li>▪ aktywna choroba stawów zdefiniowana jako tkliwość ≥ 3 stawów, obrzęk ≥ 3 stawów oraz 0 B a 28 mm/h lub CRP &gt; 7,9 mg/l;</li> <li>▪ niepowodzenie ≥ 1 terapii DMARD;</li> <li>▪ aktywny zmiażdżeniowy łuszczyk lub udokumentowane łuszczyki w wywiadzie.</li> </ul> <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ aktywna gruźlica w wywiadzie; inne powiązane infekcje (chyba że rozpoczęto leczenie wcześniej niż 4 tygodnie przed włączeniem do badania);</li> <li>▪ inne choroby zapalne stawów;</li> <li>▪ choroby demielinizacyjne w wywiadzie;</li> <li>▪ nowotwór w wywiadzie;</li> <li>▪ wcześniejsza ekspozycja na ≥ 2 leki biologiczne lub ≥ 1 inhibitor TNF stosowane w leczeniu łZS lub łuszczyki placebo lub niepowodzenie leczenia inhibitorem TNF zgodnie z oceną badacza;</li> <li>▪ dozwolone było jednoczesne stosowanie metotreksatu (MTX, do 25 mg na tydzień), sulfasalazyna (SSZ, do 3 g na dobę) lub leczenie leflunomidem (LEF, do 20 mg na dobę) w stałej dawce;</li> <li>▪ dozwolone było stosowanie kortykosteroidów doustnych w stałej dawce: ≤ 10 mg na dobę prednizonu lub substancji równoważnej;</li> </ul>	<p>Priorytetowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ACR20 po 12 tygodniach;</li> <li>▪ ocena zmiany skali Sharp po 24 tygodniach.</li> </ul> <p>Pozostałe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ odpowiedź ACR po 24 tygodniach;</li> <li>▪ odpowiedź ACR50, ACR70;</li> <li>▪ odpowiedź PsARC;</li> <li>▪ odpowiedź PASID, PASI75, PASI90;</li> <li>▪ komponenty odpowiedzi ACR;</li> <li>▪ ocena stanu przyczepów ścięgien i stawów międzypalcowych;</li> <li>▪ wynik PASI;</li> <li>▪ jakości życia: HQ-DI, SF-36 (SF-36 PCS i MCS), DLQI, PsAQoL (publikacja Gladman 2014);</li> <li>▪ ocena bólu przez pacjenta;</li> <li>▪ ocena aktywności choroby przez pacjenta;</li> <li>▪ bezpieczeństwo.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zabronione było stosowanie LMFCh innych niż MTX, SSZ, LEF lub kortykosteroidów stawowych w ciągu 28 dni od wizyty podstawowej w trakcie badania. Użycie kombinacji MTX, SSZ i LEF nie było dozwolone. Jednoczesne stosowanie terapii miejscowej, systemowej lub fototerapii było zabronione do 48 tygodnia badania.</li> </ul> <p>Liczba pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ wszyscy pacjenci poddani randomizacji: 409;</li> <li>▪ grupa A: 138;</li> <li>▪ grupa B: 135;</li> <li>▪ grupa C: 136.</li> </ul> <p>Dane demograficzne:</p> <p>Ramię CER 200</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ średni wiek pacjentów w latach (SD): 46,2 (12,3);</li> <li>▪ odsetek mężczyzn: 46%;</li> <li>▪ odsetek pacjentów, u których łuszczyca zajmowała co najmniej 3% powierzchni ciała: 65,2%;</li> <li>▪ odsetek pacjentów stosujących wcześniej terapię THF-a była: 22,5%.</li> </ul> <p>Ramię CER 400</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ średni wiek pacjentów w latach (SD): 47,1 (10,8);</li> <li>▪ odsetek mężczyzn: 46%;</li> <li>▪ odsetek pacjentów, u których łuszczyca zajmowała co najmniej 3% powierzchni ciała: 56,3%;</li> <li>▪ odsetek pacjentów stosujących wcześniej terapię THF-a była: 17,0%.</li> </ul> <p>Ramię placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ średni wiek pacjentów w latach (SD): 47,3 (11,1);</li> <li>▪ odsetek mężczyzn: 42%;</li> </ul>	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ odsetek pacjentów, u których łuszczyca zajmowała co najmniej 3% powierzchni ciała: 68,2%;</li> <li>▪ odsetek pacjentów stosujących wazelinę terapeutyczną: 19,1%.</li> </ul>	

ACR - ocena odpowiedzi wg kryteriów American College of Rheumatology; HQ-DI - ocena stanu zdrowia wg Health Assessment Questionnaire Disability Index; IMCh - leki modyfikujące przebieg choroby; tZS - łuszczycaowe zapalenie stawów; OB - szybkość opadania krwierek (ang. Erythrocyte Sedimentation Rate); PASI - ocena odpowiedzi Psoriasis Area and Severity Index; TsARC - ocena odpowiedzi Psoriasis Arthritis Treatment Response Criteria.

## 1.2 Analiza wyników

### 1.2.1 Sekukinumab vs placebo

#### 1.2.1.1 Skuteczność: podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa - uzupełnione punkty końcowe

Terapia z zastosowaniem sekukinumabu 150 mg skutkowała istotną statystycznie poprawą stopnia aktywności choroby mierzonej poprzez DAS28-CRP oraz istotną statystycznie poprawą stanu zdrowia (mierzonego poprzez SF36-PCS jak i HAQ-DI) w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa w 24. tygodniu badania - patrz Tab. 8.

**Tab. 8. Zmiana wyniku DAS28-CRP, SF36-PCS i HAQ-DI w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa - sekukinumab 150 mg vs placebo, badanie FUTURE 2.**

Punkt końcowy	Sekukinumab 150 mg			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
DAS28-CRP	63	-1,69	1,03	63	-1,11	1,43	-0,58 (-1,02; -0,14)	0,0101
SF36-PCS	63	7,91	7,38	63	2,08	9,52	5,83 (2,85; 8,81)	0,0002
HAQ-DI	63	-0,55	0,48	63	-0,35	0,56	-0,20 (-0,38; -0,02)	0,0320

DAS28-CRP - aktywność choroby (ang. *Disease Activity Score using C-Reactive Protein*); HAQ-DI - ocena stanu zdrowia wg *Health Assessment Questionnaire Disability Index*; SF36-PCS - kwestionariusz SF-36, komponenta aktywności fizycznej (ang. *physical component summary*).

#### 1.2.1.2 Bezpieczeństwo: cała populacja - uzupełnione punkty końcowe

W zakresie częstości występowania kandydozy jamy ustnej/pochwy, raka płaskonabłonkowego oraz WZJG nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących sekukinumabu 150 mg a grupą placebo - Tab. 9.

**Tab. 9. Analiza bezpieczeństwa - sekukinumab 150 mg vs placebo, badanie FUTURE 2.\***

Punkt końcowy	Sekukinumab 150 mg	Placebo	OR (95% CI)	Wartość p dla OR	RD (95% CI)	Wartość p dla RD	NNTH (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)					
Kandydoza jamy ustnej	3/100 (3,0%)	0/98 (0,0%)	7,07 (0,36; 138,73)	0,1977	3,00 (-0,83; 6,83)	0,1248	-
Kandydoza pochwy	3/100 (3,0%)	0/98 (0,0%)	7,07 (0,36; 138,73)	0,1977	3,00 (-0,83; 6,83)	0,1248	-
Kandydoza jamy ustnej i pochwy	1/100 (1,0%)	0/98 (0,0%)	2,97 (0,12; 73,79)	0,5066	1,00 (-1,74; 3,74)	0,4746	-

Punkt końcowy	Sekukinumab 150 mg	Placebo	OR (95% CI)	Wartość p dla OR	RD (95% CI)	Wartość p dla RD	NNT <sup>H</sup> (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)					
Rak płaskonabłonkowy	1/100 (1,0%)	0/98 (0,0%)	2,97 (0,12; 73,79)	0,5066	1,00 (-1,74; 3,74)	0,4746	-
WZJG	1/100 (1,0%)	0/98 (0,0%)	2,97 (0,12; 73,79)	0,5066	1,00 (-1,74; 3,74)	0,4746	-

WZJG - wrzodzące zapalenie jelita grubego.

<sup>H</sup>W publikacji nie sprecyzowano, w którym okresie obserwacji wystąpiły zdarzenia wymienione w tabeli powyżej tj. czy wystąpiły one podczas fazy kontrolowanej (16 tygodni) czy też w całym okresie obserwacji (faza kontrolowana + faza otwarta).

## 1.2.2 Analizy wykorzystane na użytek porównania pośredniego

### 1.2.2.1 Certolizumab pegol vs placebo

W badaniu zidentyfikowanym dla certolizumabu pegol (RAPID-PsA) pacjenci stosowali dwa schematy dawkowania certolizumabu:

- certolizumab pegol 400 mg w tygodniu 0, 2 i 4 a następnie dawka 200 mg co 2 tygodni;
- certolizumab pegol 400 mg w tygodniu 0, 2 i 4 a następnie dawka 400 mg co 4 tygodnie.

W ramach niniejszej analizy przedstawiono łączne wyniki dla obu grup pacjentów tj. wyniki pacjentów z grupy 200 mg + wyniki pacjentów z grupy 400 mg.

#### 1.2.2.1.1 Skuteczność

Poniżej przedstawiono analizę skuteczności certolizumabu w odniesieniu do placebo. Skuteczność leku analizowano pod względem następujących punktów końcowych:

- odpowiedź ACR20 (pierwszorzędowy punkt końcowy);
- odpowiedź ACR50;
- odpowiedź ACR70;
- odpowiedź PsARC;
- odpowiedź PASI75;
- odpowiedź PASI90;
- zmiana wyniku *enthesitis* (zapalenia przyczepów ścięgniętych);
- zmiana wyniku HAQ-DI;
- zmiana wyniku SF36-PCS.

W przypadku wszystkich analizowanych punktów końcowych (zarówno dla zmiennych dychotomicznych jak i zmiennych ciągłych) odnotowano wyniki istotne statystycznie na korzyść certolizumabu pegol (grupa łączna 200 + 400 mg) patrz Tab. 10 i Tab. 11.

**Tab. 10. Certolizumab pegol (200 + 400 mg) vs placebo (zmiennie dychotomiczne).**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Certolizumab pegol	Placebo	OR (95% CI)	Wartość p dla OR	RD (95% CI)	Wartość p dla RD	NNTB (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)					
ACR20	12	150/273 (54,9%)	33/136 (24,3%)	3,81 (2,41; 6,02)	<0,0001	30,68 (21,37; 39,99)	<0,0001	3,26 (2,50; 4,68)
	24	164/273 (60,1%)	32/136 (23,5%)	4,89 (3,07; 7,78)	<0,0001	36,54 (27,35; 45,74)	<0,0001	2,74 (2,19; 3,66)
ACR50	12	94/273 (34,4%)	15/136 (11,0%)	4,24 (2,34; 7,66)	<0,0001	23,40 (15,69; 31,12)	<0,0001	4,27 (3,21; 6,37)
	24	115/273 (42,1%)	17/136 (12,5%)	5,09 (2,90; 8,94)	<0,0001	29,62 (21,55; 37,70)	<0,0001	3,38 (2,65; 4,64)
ACR70	24	71/273 (26,0%)	6/136 (4,4%)	7,62 (3,22; 18,03)	<0,0001	21,60 (15,35; 27,84)	<0,0001	4,63 (3,59; 6,51)
PsARC	24	212/273 (77,7%)	45/136 (33,1%)	7,03 (4,45; 11,10)	<0,0001	44,57 (35,24; 53,89)	<0,0001	2,24 (1,86; 2,84)
PASI75	24	102/166 (61,4%)	13/86 (15,1%)	8,95 (4,59; 17,45)	<0,0001	46,33 (35,74; 56,92)	<0,0001	2,16 (1,76; 2,80)
PASI90	24	69/166 (41,6%)	5/86 (5,8%)	11,52 (4,44; 29,93)	<0,0001	35,75 (26,77; 44,73)	<0,0001	2,80 (2,24; 3,74)

ACR - ocena odpowiedzi wg kryteriów *American College of Rheumatology*; PASI - ocena odpowiedzi *Psoriasis Area and Severity Index*; PsARC - ocena odpowiedzi *Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria*.

**Tab. 11. Certolizumab pegol (200 + 400 mg) vs placebo (zmiennie ciągłe).**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Certolizumab pegol*			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Zmiana wyniku <i>enthesitis</i> **	24	172	-1,90	1,90	91	-1,10	1,80	-0,80 (-1,27; -0,34)	0,0009
HAQ-DI	24	273	-0,48	0,66	136	-0,17	0,43	-0,31 (-0,41; -0,20)	<0,0001
SF 36-PCS***	24	273	8,00	10,10	136	2,10	7,20	5,90 (4,20; 7,61)	<0,0001

HAQ-DI - ocena stanu zdrowia wg *Health Assessment Questionnaire Disability Index*; SF 36-PCS - kwestionariusz SF-36, komponenta aktywności fizycznej (ang. *physical component summary*).

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Certolizumab pegol*			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
		N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		

\*Nie dysponowano bezpośrednimi wartościami parametrów ciągłych dla grupy łącznej. Wartości dla łącznej grupy wyliczono poprzez wymnożenie średnich zmian wartości poszczególnych komponentów odnotowanych w grupach 200 mg i 400 mg przez współczynniki związane z ilością pacjentów; dla grupy łącznej konserwatywnie przyjęto także większe z odchyień standardowych charakteryzujących wyniki w grupach 200 mg i 400 mg; \*\*nie ekstrahowano punktu końcowego dotyczącego zmiany wyniku *dactylitis* (palce kłobaskowate), ponieważ w badaniu RAPID-PsA zmianę wyniku *dactylitis* mierzono w skali DEI (ang. *Leeds Dactylitis Index*), natomiast w badaniu FUTURE 2 (sekukinumab) mierzono w skali od 0-20, po 1 punkcie na każdy palec przy stwierdzeniu obecności *dactylitis*; \*\*\*nie poszukiwano i nie ekstrahowano także danych dla komponenty psychicznej kwestionariusza SF-36, ze względu na brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego wynikuającego ze sposobu przedstawienia danych w badaniu dla sekukinumabu (FUTURE 2).

### 1.2.2.1.2 Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo leczenia certolizumabem pegol w porównaniu do placebo analizowano w horyzoncie 24-tygodniowej obserwacji. W zakresie analizowanych zdarzeń niepożądanych, wynik istotny statystycznie na niekorzyść certolizumabu pegol odnotowano dla zapalenia zatok, które występowało częściej w grupie pacjentów stosujących certolizumab pegol (grupa łączna 200 + 400 mg) względem grupy stosującej placebo. W zakresie pozostałych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami - patrz Tab. 12

**Tab. 12. Certolizumab pegol (200 + 400 mg) vs placebo - analiza bezpieczeństwa.**

Punkt końcowy	Certolizumab pegol	Placebo	OR (95% CI)	Wartość p dla OR	RD (95% CI)	Wartość p dla RD	NNTH (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)					
Zdarzenia niepożądane ogółem	190/273 (69,6%)	92/136 (67,6%)	1,09 (0,70; 1,70)	0,6881	1,95 (-7,62; 11,52)	0,6896	-
Poważne zdarzenia niepożądane	21/273 (7,7%)	6/136 (4,4%)	1,81 (0,71; 4,58)	0,2138	3,28 (-1,40; 7,96)	0,1695	-
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	10/273 (3,7%)	2/136 (1,5%)	2,55 (0,55; 11,79)	0,2317	2,19 (-0,82; 5,20)	0,1534	-
Infekcje i zakażenia	114/273 (41,8%)	52/136 (38,2%)	1,16 (0,76; 1,76)	0,4944	3,52 (-6,52; 13,57)	0,4919	-
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane*							
Infekcje górnych dróg oddechowych**	25/273 (9,2%)	7/136 (5,1%)	1,86 (0,78; 4,41)	0,1604	4,01 (-1,04; 9,06)	0,1195	-



Punkt końcowy	Certolizumab pegol	Placebo	OR (95% CI)	Wartość p dla OR	RD (95% CI)	Wartość p dla RD	NNTH (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)					
Zapalenie nosogardzieli	27/273 (9,9%)	10/136 (7,4%)	1,38 (0,65; 2,95)	0,4010	2,54 (-3,10; 8,17)	0,3777	-
Biegunka	12/273 (4,4%)	4/136 (2,9%)	1,52 (0,48; 4,80)	0,4777	1,45 (-2,28; 5,19)	0,4458	-
Ból głowy	11/273 (4,0%)	2/136 (1,5%)	2,81 (0,61; 12,87)	0,1826	2,56 (-0,53; 5,65)	0,1043	-
Zapalenie zatok	9/273 (3,3%)	1/136 (0,7%)	4,60 (0,58; 36,71)	0,1496	2,56 (0,00; 5,12)	0,0498	39,04 (19,53; 39441,67)
Zakażenie dróg moczowych	7/273 (2,6%)	9/136 (6,6%)	0,37 (0,14; 1,02)	0,0546	-4,05 (-8,63; 0,53)	0,0828	-

\* Opracowano na podstawie informacji przedstawionych w suplemencie do publikacji Mease 2014 - zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie stosowania badanego leczenia z częstotliwością >3% w grupie pacjentów stosujących certolizumab; \*\* w głównej publikacji Mease 2014 raportowano 76 przypadków infekcji górnych dróg oddechowych w grupie pacjentów stosujących certolizumab pegol oraz 21 przypadków infekcji górnych dróg oddechowych w grupie pacjentów stosujących placebo.

### 1.2.3 Sekukinumab vs adalimumab

Do porównania pośredniego sekukinumabu (stosowanego w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa) z adalimumabem pod względem zmiany wyniku DAS28-CRP, SF36-PCS oraz HAQ-DI włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
  - FUTURE 2 (24. tydzień),
- porównujące adalimumab z placebo:
  - ADEPT, SPIRIT-P1 (24. tydzień, metaanaliza wyników).

W podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem zmiany wyniku DAS28-CRP, SF36-PCS oraz HAQ-DI w 24. tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem a adalimumabem - patrz Tab. 13.

**Tab. 13. Zmiana wyniku DAS28-CRP, SF 36-PCS i HAQ-DI w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa - sekukinumab 150 mg vs adalimumab.**

Punkt końcowy	Tydzień	Porównanie bezpośrednie (MD /WMD 95% CI)		Porównanie pośrednie (MD /WMD 95% CI)
		Sekukinumab vs placebo	Adalimumab vs placebo	Sekukinumab vs adalimumab
DAS28-CRP	24	-0,58 (-1,02; -0,14)	-0,90 (-1,25; -0,55)	0,32 (-0,24; 0,88)
SF 36-PCS	24	5,83 (2,85; 8,81)	5,96 (2,04; 9,88)	-0,13 (-5,05; 4,79)
HAQ-DI	24	-0,20 (-0,38; -0,02)	-0,26 (-0,34; -0,18)	0,06 (-0,14; 0,26)

DAS28-CRP - aktywność choroby (ang. *Disease Activity Score using C-Reactive Protein*); HAQ-DI - ocena stanu zdrowia wg *Health Assessment Questionnaire Disability Index*; SF36-PCS - kwestionariusz SF-36, komponenta aktywności fizycznej (ang. *physical component summary*).

### 1.2.4 Sekukinumab vs etanercept

Do porównania pośredniego sekukinumabu (stosowanego w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa) z etanerceptem pod względem zmiany wyniku SF36-PCS oraz HAQ-DI włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
  - o FUTURE 2 (24. tydzień),
- porównujące etanercept z placebo:
  - o Mease 2004 (24. tydzień).

W podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem zmiany wyniku SF36-PCS w 24. tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem a etanerceptem. W zakresie zmiany wyniku HAQ-DI porównanie pośrednie wykazało istotne statystycznie różnice na niekorzyść sekukinumabu - patrz Tab. 14.

**Tab. 14. Zmiana wyniku SF 36-PCS i HAQ-DI w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa - sekukinumab 150 mg vs etanercept.**

Punkt końcowy	Tydzień	Porównanie bezpośrednie (MD /WMD 95% CI)		Porównanie pośrednie (MD /WMD 95% CI)
		Sekukinumab vs placebo	Etanercept vs placebo	Sekukinumab vs etanercept
SF 36-PCS	24	5,83 (2,85; 8,81)	8,60 (3,60; 13,60)	-2,77 (-8,59; 3,05)
HAQ-DI	24	-0,20 (-0,38; -0,02)	-0,53 (-0,70; -0,36)	<b>0,33 (0,08; 0,58)</b>

HAQ-DI - ocena stanu zdrowia wg *Health Assessment Questionnaire Disability Index*; SF 36-PCS - kwestionariusz SF-36, komponenta aktywności fizycznej (ang. *physical component summary*).

### 1.2.5 Sekukinumab vs infliksymab

Do porównania pośredniego sekukinumabu (stosowanego w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa) z infliksymabem pod względem zmiany wyniku SF36-PCS oraz HAQ-DI włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
  - FUTURE 2 (24. tydzień),
- porównujące infliksymab z placebo:
  - IMPACT 2 (24. tydzień).

W podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem zmiany wyniku SF36-PCS w 24. tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem a infliksymabem. W zakresie zmiany wyniku HAQ-DI porównanie pośrednie wykazało istotne statystycznie różnice na niekorzyść sekukinumabu - patrz Tab. 15.

**Tab. 15. Zmiana wyniku SF 36-PCS i HAQ-DI w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa - sekukinumab 150 mg vs infliksymab.**

Punkt końcowy	Tydzień	Porównanie bezpośrednie (MD /WMD 95% CI)		Porównanie pośrednie (MD /WMD 95% CI)
		Sekukinumab vs placebo	Infliksymab vs placebo	Sekukinumab vs infliksymab
SF 36-PCS	24	5,83 (2,85 ; 8,81)	6,40 (3,90 ; 8,90)	-0,57 (-4,46 ; 3,32)
HAQ-DI	24	-0,20 (-0,38 ; -0,02)	-0,72 (-0,96 ; -0,48)	<b>0,52 (0,22 ; 0,82)</b>

HAQ-DI - ocena stanu zdrowia wg *Health Assessment Questionnaire Disability Index*; SF 36-PCS - kwestionariusz SF-36, komponenta aktywności fizycznej (ang. *physical component summary*).

### 1.2.6 Sekukinumab vs golimumab

Do porównania pośredniego sekukinumabu (stosowanego w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa) z golimumbem pod względem zmiany wyniku DAS28-CRP, SF36-PCS oraz HAQ-DI włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
  - FUTURE 2 (24. tydzień),
- porównujące golimumab z placebo:
  - GO-REVEAL (24. tydzień).

W podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pod względem zmiany wyniku, SF36-PCS oraz HAQ-DI w 24. tygodniu obserwacji pomiędzy sekukinumabem a golimumbem. W zakresie zmiany wyniku DAS28-CRP porównanie pośrednie wykazało istotne statystycznie różnice na niekorzyść sekukinumabu - patrz Tab. 16.

**Tab. 16. Zmiana wyniku DAS28-CRP, SF 36-PCS i HAQ-DI w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa - sekukinumab 150 mg vs golimumab.**

Punkt końcowy	Tydzień	Porównanie bezpośrednie (MD /WMD 95% CI)		Porównanie pośrednie (MD /WMD 95% CI)
		Sekukinumab vs placebo	Golimumab vs placebo	Sekukinumab vs golimumab
DAS28-CRP	24	-0,58 (-1,02; -0,14)	-1,31 (-1,59; -1,03)	<b>0,73 (0,21; 1,25)</b>
SF 36-PCS	24	5,83 (2,85; 8,81)	6,75 (4,56; 8,94)	-0,92 (-4,62; 2,78)
HAQ-DI	24	-0,20 (-0,38; -0,02)	-0,34 (-0,47; -0,21)	0,14 (-0,08; 0,36)

DAS28-CRP - aktywność choroby (ang. *Disease Activity Score using C-Reactive Protein*); HAQ-DI - ocena stanu zdrowia wg *Health Assessment Questionnaire Disability Index*; SF36-PCS - kwestionariusz SF-36, komponenta aktywności fizycznej (ang. *physical component summary*).

## 1.2.7 Sekukinumab vs certolizumab

### 1.2.7.1 Skuteczność

Do porównania pośredniego sekukinumabu z certolizumabem pegol pod względem skuteczności włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
  - FUTURE 2 (16. i 24. tydzień);
- porównujące certolizumab pegol z placebo:
  - RAPID-PsA (12. tydzień i 24. tydzień).

W zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych (zarówno zmiennych dychotomicznych jak i zmiennych ciągłych) porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy sekukinumabem a certolizumabem pegol (zarówno w przypadku punktów ocenianych w 12-16 tygodniu jak i punktów ocenianych w 24 tygodniu). Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do certolizumabu pegol stwierdzono zarówno w całej populacji leczonej sekukinumabem 150 mg, jak i w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD) - patrz Tab. 17, Tab. 18 oraz Tab. 19.

**Tab. 17. Porównanie pośrednie, sekukinumab 150 mg vs certolizumab - analiza skuteczności dla zmiennych dychotomicznych: iloraz szans.**

Punkt końcowy	Tydzień	Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
		Sekukinumab vs placebo	Certolizumab vs placebo	Sekukinumab vs certolizumab
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg				
ACR20	12-16	6,50 (3,42; 12,36)	3,81 (2,41; 6,02)	1,71 (0,78; 3,75)
	24	5,76 (2,93; 11,32)	4,89 (3,07; 7,78)	1,18 (0,52; 2,68)
ACR50	12-16	9,40 (3,75; 23,57)	4,24 (2,34; 7,66)	2,22 (0,74; 6,62)

Punkt końcowy	Tydzień	Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
		Sekukinumab vs placebo	Certolizumab vs placebo	Sekukinumab vs certolizumab
	24	7,00 (2,93; 16,74)	5,09 (2,90; 8,94)	1,38 (0,49; 3,88)
ACR70	24	25,78 (3,39; 195,93)	7,62 (3,22; 18,03)	3,38 (0,37; 30,65)
PASI75	24	4,80 (1,84; 12,53)	8,95 (4,59; 17,45)	0,54 (0,17; 1,73)
PASI90	24	4,75 (1,48; 15,24)	11,52 (4,44; 29,93)	0,41 (0,09; 1,86)
PsACR	24	3,88 (2,15; 7,02)	7,03 (4,45; 11,10)	0,55 (0,26; 1,17)
Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa				
ACR20	12-16	8,27 (3,68; 18,56)	3,81 (2,41; 6,02)	2,17 (0,86; 5,50)
	24	9,22 (3,95; 21,53)	4,89 (3,07; 7,78)	1,89 (0,72; 4,96)
ACR50	24	11,80 (3,82; 36,46)	5,09 (2,90; 8,94)	2,32 (0,66; 8,18)
ACR70	24	22,91 (2,94; 178,44)	7,62 (3,22; 18,03)	3,01 (0,32; 27,86)
PASI75	24	5,21 (1,72; 15,76)	8,95 (4,59; 17,45)	0,58 (0,16; 2,12)
PASI90	24	5,94 (1,51; 23,29)	11,52 (4,44; 29,93)	0,52 (0,10; 2,73)

ACR - ocena odpowiedzi wg kryteriów *American College of Rheumatology*; PASI - ocena odpowiedzi *Psoriasis Area and Severity Index*; PsACR - ocena odpowiedzi *Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria*.

**Tab. 18. Porównanie pośrednie, sekukinumab 150 mg vs certolizumab - analiza skuteczności dla zmiennych dychotomicznych: różnica ryzyka.**

Punkt końcowy	Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RD 95% CI)		Porównanie pośrednie (RD 95% CI)
		Sekukinumab vs placebo	Certolizumab vs placebo	Sekukinumab vs certolizumab
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg				
ACR20	12-16	41,61 (29,26; 53,97)	30,68 (21,37; 39,99)	10,93 (-4,54; 26,40)
	24	35,69 (23,58; 47,81)	36,54 (27,35; 45,74)	-0,85 (-16,06; 14,36)
ACR50	12-16	31,88 (21,25; 42,51)	23,40 (15,69; 31,12)	8,48 (-4,65; 21,61)
	24	27,86 (17,21; 38,51)	29,62 (21,55; 37,70)	-1,76 (-15,13; 11,61)
ACR70	24	19,98 (11,75; 28,21)	21,60 (15,35; 27,84)	-1,62 (-11,95; 8,71)
PASI75	24	32,00 (15,05; 48,94)	46,33 (35,74; 56,92)	-14,33 (-34,31; 5,65)
PASI90	24	23,46 (8,58; 38,33)	35,75 (26,77; 44,73)	-12,29 (-29,67; 5,09)
PsACR	24	32,41 (19,29; 45,53)	44,57 (35,24; 53,89)	-12,16 (-28,26; 3,94)
Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa				
ACR20	12-16	47,62 (32,39; 62,85)	30,68 (21,37; 39,99)	16,94 (-0,91; 34,79)
	24	47,62 (32,69; 62,54)	36,54 (27,35; 45,74)	11,08 (-6,45; 28,61)
ACR50	24	38,10 (24,43; 51,76)	29,62 (21,55; 37,70)	8,48 (-7,39; 24,35)
ACR70	24	25,40 (14,01; 36,78)	21,60 (15,35; 27,84)	3,80 (-9,19; 16,79)
PASI75	24	36,20 (14,83; 57,58)	46,33 (35,74; 56,92)	-10,13 (-33,98; 13,72)
PASI90	24	29,21 (10,19; 48,24)	35,75 (26,77; 44,73)	-6,54 (-27,58; 14,50)

Punkt końcowy	Tydzień	Porównanie bezpośrednie (RD 95% CI)		Porównanie pośrednie (RD 95%CI)
		Sekukinumab vs placebo	Certolizumab vs placebo	Sekukinumab vs certolizumab

ACR - ocena odpowiedzi wg kryteriów *American College of Rheumatology*; PASI - ocena odpowiedzi *Psoriasis Area and Severity Index*; PsARC - ocena odpowiedzi *Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria*.

**Tab. 19. Porównanie pośrednie, sekukinumab 150 mg vs certolizumab - zmienne ciągłe.**

Punkt końcowy	Tydzień	Porównanie bezpośrednie (MD /WMD 95% CI)		Porównanie pośrednie (MD/WMD 95% CI)
		Sekukinumab vs placebo	Certolizumab vs placebo	Sekukinumab vs certolizumab
Cała populacja leczona sekukinumabem 150 mg				
Zmiana wyniku <i>enthesitis</i>	24	-0,60 (-1,31; 0,11)	-0,80 (-1,27; -0,34)	0,20 (-0,65; 1,05)
SF 36-PCS	24	4,44 (2,06; 6,82)	5,90 (4,20; 7,61)	-1,46 (-4,39; 1,47)
HAQ-DI	24	-0,17 (-0,32; -0,02)	-0,31 (-0,41; -0,20)	0,14 (-0,04; 0,32)
Podgrupa pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa				
SF 36-PCS	24	5,83 (2,85; 8,81)	5,90 (4,20; 7,61)	-0,07 (-3,50; 3,36)
HAQ-DI	24	-0,20 (-0,38; -0,02)	-0,31 (-0,41; -0,20)	0,11 (-0,10; 0,32)

HAQ-DI - ocena stanu zdrowia wg *Health Assessment Questionnaire Disability Index*; SF 36-PCS - kwestionariusz SF-36, komponenta aktywności fizycznej (ang. *physical component summary*).

### 1.2.7.2 Bezpieczeństwo

Do porównania pośredniego sekukinumabu z certolizumabem pegol pod względem bezpieczeństwa włączono następujące badania kliniczne:

- porównujące sekukinumab z placebo:
  - FUTURE 2 (16. tydzień);
- porównujące certolizumab pegol z placebo:
  - RAPID-PsA (24. tydzień).

W zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy sekukinumabem a certolizumabem pegol. Brak istotnych statystycznie różnic w stosunku do certolizumabu pegol stwierdzono dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD) - patrz Tab. 20 i Tab. 21.

**Tab. 20. Porównanie pośrednie, sekukinumab 150 mg vs certolizumab - analiza bezpieczeństwa: iloraz szans.**

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie (OR 95% CI)		Porównanie pośrednie (OR 95% CI)
	Sekukinumab vs placebo	Certolizumab vs placebo	Sekukinumab vs certolizumab
Zdarzenia niepożądane ogółem	0,95 (0,54; 1,68)	1,09 (0,70; 1,70)	0,87 (0,42; 1,79)
Poważne zdarzenia niepożądane	0,48 (0,04; 5,44)	1,81 (0,71; 4,58)	0,27 (0,02; 3,67)
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	0,14 (0,01; 2,66)	2,55 (0,55; 11,79)	0,05 (0,00; 1,33)
Infekcje lub zakażenia	0,97 (0,53; 1,78)	1,16 (0,76; 1,76)	0,84 (0,40; 1,75)
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane			
Infekcje górnych dróg oddechowych	1,13 (0,39; 3,25)	1,86 (0,78; 4,41)	0,61 (0,15; 2,39)
Zapalenie nosogardzieli	0,47 (0,14; 1,61)	1,38 (0,65; 2,95)	0,34 (0,08; 1,43)
Biegunka	0,65 (0,11; 3,95)	1,52 (0,48; 4,80)	0,43 (0,05; 3,59)
Ból głowy	0,98 (0,24; 4,03)	2,81 (0,61; 12,87)	0,35 (0,04; 2,78)
Zapalenie zatok	1,98 (0,18; 22,19)	4,60 (0,58; 36,71)	0,43 (0,02; 10,32)
Zakażenie dróg	0,98 (0,24; 4,03)	0,37 (0,14; 1,02)	2,65 (0,47; 14,86)

**Tab. 21. Porównanie pośrednie, sekukinumab 150 mg vs certolizumab - analiza bezpieczeństwa: różnica ryzyka.**

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie (RD 95% CI)		Porównanie pośrednie (RD 95% CI)
	Sekukinumab vs placebo	Certolizumab vs placebo	Sekukinumab vs certolizumab
Zdarzenia niepożądane ogółem	-1,16 (-14,93; 12,60)	1,95 (-7,62; 11,52)	-3,11 (-19,87; 13,65)
Poważne zdarzenia niepożądane	-1,04 (-4,45; 2,37)	3,28 (-1,40; 7,96)	-4,32 (-10,11; 1,47)
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	-3,06 (-6,95; 0,83)	2,19 (-0,82; 5,20)	-5,25 (-10,17; -0,33)
Infekcje lub zakażenia	-0,61 (-13,42; 12,19)	3,52 (-6,52; 13,57)	-4,13 (-20,40; 12,14)
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane			
Infekcje górnych dróg oddechowych	0,86 (-6,51; 8,22)	4,01 (-1,04; 9,06)	-3,15 (-12,08; 5,78)
Zapalenie nosogardzieli	-4,16 (-10,81; 2,48)	2,54 (-3,10; 8,17)	-6,70 (-15,41; 2,01)
Biegunka	-1,06 (-5,44; 3,32)	1,45 (-2,28; 5,19)	-2,51 (-8,27; 3,25)
Ból głowy	-0,08 (-5,57; 5,40)	2,56 (-0,53; 5,65)	-2,64 (-8,94; 3,66)
Zapalenie zatok	0,98 (-2,41; 4,37)	2,56 (0,00; 5,12)	-1,58 (-5,83; 2,67)
Zakażenie dróg	-0,08 (-5,57; 5,40)	-4,05 (-8,63; 0,53)	3,97 (-3,18; 11,12)

## 2 Analiza ekonomiczna

### 2.1 Dane wejściowe

W związku z dodatkowym komparatorem (certolizumab) oraz aktualizacją danych kosztowych (w tym uwzględnienie kosztów opieki standardowej w celu zachowania spójności z analizą dla wnioskowanego leku w dawce 300 mg) zmiany uległy parametry wejściowe analizy. W tabelach poniżej opisano zmiany (tytuł tabeli odsyła do numeru tabeli w oryginalnym dokumencie).

Model dostosowano do opisu nowego programu lekowego tj. wydłużono horyzont obserwacji do 18 miesięcy, zmieniono kryteria przerwania leczenia (przy zachowaniu definicji danych użytych do szacowania odpowiedzi i niskiej aktywności zdefiniowanych w pierwotnym dokumencie - tj. odpowiedź PsARC i ACR50) oraz częstość monitorowania leczenia w programie.

**Tab. 22. Tabela 2 „Odpowiedź na leczenie PsARC w 12./14./16. tygodniu”.**

Lek	Badanie	Horyzont	n	N
Adalimumab	ADEPT	12 tygodni	94	151
	Genovese 2007	12 tygodni	26	51
Etanercept	Mease 2000	12 tygodni	26	30
	Mease 2004	12 tygodni	73	101
Inflixymab	IMPACT	16 tygodni	39	52
	IMPACT2	14 tygodni	77	100
Golimumab	GO-REVEAL	14 tygodni	107	146
Certolizumab	RAPID-PsA	12 tygodni	190	273
RAZEM			632	904

**Tab. 23. Tabela 3 „Odpowiedź ACR50 w 24. tygodniu”.**

Lek	Badanie	n	N
Sekukinumab	FUTURE 2	28	63
Adalimumab	ADEPT	59	151
Adalimumab	SPIRIT-P1	39	101
Etanercept	Mease2004	42	101
Inflixymab	IMPACT2	41	100
Golimumab	GO-REVEAL	46	146
Certolizumab	RAPID-PsA	115	273
RAZEM		370	935



**Tab. 24. Tabela 6 „Koszt pojedynczych dawek/fiolek leków biologicznych stosowanych w ŁZS”**


\* 400 mg w 0, 2 i 4 tyg. w indukcji

**Tab. 25. Tabela 10 „Wejściowe parametry oceny nasilenia choroby wykorzystane w szacunkach użyteczności stanów zdrowia”.**

	SEI 150 mg (FI-TIRE 2)	ETA (Mes se 2004)	IFX (AA-PACT 2)	ADA (ADEPT)	ADA (SPIRIT-P1)	GOL (GO-REVEAL)	CER (RAPID-PSA)	Łzyte (mediana)
chorzy z łuszczyką obejmującą co najmniej 3% ciała	58,0%	65,3%	83,0%	46,0%	69,5%	45,7%	61,6%	61,6%
PASI	16,2	b.d.	11,4	7,4	5,5	9,8	7,37	8,6
IAQ-DI	1,2	b.d.	1,1	1,0	1,1	b.d.	1,30	1,1

**Tab. 26. Tabela 12 „Prawdopodobieństwo odpowiedzi PASI”.**

	ETA (Mes se 2004)	IFX (AA-PACT 2)	ADA (ADEPT)	ADA (SPIRIT-P1)	GOL (GO-REVEAL)	SEI 150 mg (FI-TIRE 2)	CER (RAPID-PSA)	Łzyte (mediana)
PASI50	0,470	0,910	0,754	b.d.	0,755	b.d.	0,735	0,754
PASI75	0,227	0,602	0,594	0,544	0,559	0,556	0,614	0,559
PASI90	b.d.	0,386	0,420	0,365	0,324	0,339	0,416	0,337

**Tab. 27. Tabela 13 „Rozkład populacji w zależności od odpowiedzi PsARC i PASI75”.**

Populacja	Rozkład
P(odpowiedź PsARC, odpowiedź PASI75)	0,490
P(odpowiedź PsARC, brak odpowiedzi PASI75)	0,209
P(brak odpowiedzi PsARC, odpowiedź PASI75)	0,069
P(brak odpowiedzi PsARC, brak odpowiedzi PASI75)	0,232

**Tab. 28. Tabela 14 „Wartości użyteczności użyte w analizie”.**

	Pacjenci ze zmianami skórnymi	Pacjenci bez zmian skórnymi	Wartości użyte w analizie
odpowiedź PsARC	0,727	0,739	0,732
brak odpowiedzi PsARC	0,598	0,620	0,606

**Tab. 29. Tabela 56 „Średni wiek pacjentów w poszczególnych badaniach”.**

Badanie	Liczebność populacji	Średni wiek	SD
ADEPT (adalimumab)	151	48,6	12,5
Genovese 2007 (adalimumab)	51	50,4	11,0
SPIRIT-P1 (adalimumab)	101	48,6	12,4
FUTURE 2 (sekukinumab 150 mg)	100	46,5	11,7
IMPACT (infliksymab)	52	45,7	11,1
IMPACT 2 (infliksymab)	100	47,1	12,8
GO-REVEAL (golimumab)	146	45,7	10,7
RAPID-PsA (certolizumab 200 mg)	138	48,2	11,1
RAPID-PsA (certolizumab 400 mg)	135	47,1	10,8
Średnia ważona (średni wiek pacjentów z ŁZS w RCT)		47,5 (w modelu przyjęto 48)	11,6 (w modelu przyjęto 12)

**Tab. 30. Tabela 57 „Masa ciała pacjentów z ŁZS”.**

Badanie	Liczebność populacji	Średnia masa
FUTURE 2 (sekukinumab 150 mg)	100	91,2
ADEPT (adalimumab)	151	86
SPIRIT-P1 (adalimumab)	101	91,6
Genovese 2007 (adalimumab)	51	91,5
IMPACT2 (infliksymab)	100	87,9
RAPID-PsA (certolizumab 200 mg)	138	85,8
RAPID-PsA (certolizumab 400 mg)	135	84,8
Średnia ważona masa ciała pacjentów		87,8

Tab. 31. Tabela 59 „Dane użyte w analizie minimalizacji kosztów”.

Zmienna	Wartość w analizie podstawowej	Wartości testowane w analizie wrażliwości	Zasadnicze zakresy zmienności
Średni wiek pacjentów	A0: 48 lat	A1: 36 lat A2: 60 lat	Wartość średnia wieku w RCT zidentyfikowanych w przeglądzie systematycznym (tabela 5) +/- odchylenie standardowe
Odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie po 12 tygodniach terapii z powodu braku skuteczności lub następnie po 24 tygodniach z powodu uzyskania mniej aktywności choroby	B0: 30,1%; 56,6%	B1: 15,0%; 38,3% B2: 47,0%; 83,3% B3: 22,5%; 61,6%	B1/B2 - wartości min/max oszacowane na podstawie 95% CI dla oszacowań średnich B3 - wartości wynikające z opinii ekspertów
Prawdopodobieństwo zgonu w populacji z ŁZS	C0: 1,36	C1: 1	Prawdopodobieństwo zgonu takie jak w populacji ogólnej
Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu innych przyczyn niż brak odpowiedzi lub brak remisji choroby	D0: 16,5%	D1: 10,4% D2: 22,6%	Wartości z analizy ekonomicznej przeprowadzonej na zlecenie NICE [Rodgers 2011]
Średnia masa ciała pacjentów włączonych do programu	E0: 70 kg	E1: 88,0 kg	Średnia masa ciała pacjentów oszacowana na podstawie RCT zidentyfikowanych w przeglądzie systematycznym
Koszt leczenia standardowego	F0: 0,68 zł/aykl	F1: 10,66 zł/aykl F2: 20,37 zł/aykl	Maksymalny oszacowany koszt leczenia LMCh(F1) lub hipotetyczny maksymalny koszt przy założeniu, że 100% otrzymuje najdroższe obciążenie LMCh(F2)
Dyskontowanie	G0: koszty 5%, efekty 3,5%	G1: koszty 0%; efekty 0% G1: koszty 0%; efekty 3,5% G1: koszty 5%; efekty 0%	Zgodnie z wytycznymi AOTMT

Dodatkowo, mając na uwadze uwagi analityków do analizy dla sekukinumabu stosowanego w ŁZS w dawce 300 mg dotyczące braku uwzględnienia kosztów terapii standardowej, oraz mając na uwadze fakt, że analizy dla obu wnioskowanych dawek (150 i 300 mg) mają podobne założenia, w modelu uwzględniono koszty terapii standardowej. Koszty te nie wpływają na wyniki inkrementalne, ponieważ są równe dla wszystkich ocenianych technologii.

Koszty terapii standardowej oparto na wytycznych klinicznych leczenia ŁZS (poruszono w analizie problemu decyzyjnego) tj. szacowano koszty terapii LMPCh oraz sterydami. Odsetek pacjentów otrzymujących LMPCh oraz sterydy ekstrahowano z danych z badań włączonych do analizy efektywności klinicznej (patrz Analiza kliniczna oraz arkusz „Leczenie standardowe”). Zgodnie z wytycznymi klinicznymi oraz danymi z badań klinicznych włączonych do analizy przyjęto, że podstawowym LMPCh jest metotreksat (MTX) dla którego alternatywa może być leflunomid (LEF) lub sulfasalazyna (SUL). Koszty poszczególnych substancji szacowano w oparciu o dane DGL (lub obwieszczenia MZ, jeśli wartości raportowane w DGL były wyższe od tych w obwieszczeniu). Dawkowanie poszczególnych leków oparto na ChPL (przyjęto średnie dawki stosowane w leczeniu). W tabeli poniżej zestawiono parametry wykorzystane w szacunkach. Mimo współpłacenia, mając na uwadze ryczałtową odpłatność, znikomym udziałem kosztów leczenia standardowego w kosztach całkowitych oraz brak wpływu tego parametru kosztowego na wyniki inkrementalne, szacowano jedynie koszty leczenia standardowego dla perspektywy NFZ (w arkuszu „leczenie standardowe” wyliczono również koszty dla perspektywy wspólnej, ale wyników tych nie opisano w analizie). Oszacowany koszt leczenia standardowego to 0,68 PLN/tydzień (cykl w modelu) dla leczenia MTX, 10,66 PLN dla leczenia LEF i 7,44 PLN dla leczenia SUL (maksymalny użyty w analizie wrażliwości koszt to 20,37 PLN i zakłada, że wszyscy otrzymują najdroższy LMPCh tj. leflunomid).

**Tab. 32. Szacowanie kosztów terapii standardowej.**

Lek	Dawka/cykł (mg)	Koszt za mg	Odsetek stosujących	Koszt na cykl	Uwagi
MTX	17,5	0,0423	51,6%	0,38 zł	Średnia dawka 10-25 mg/tydz.
IS	35	0,0479	17,9%	0,30 zł	Średnia dawka 5 mg/dobę
LEF	105	0,1912	51,6%	10,36 zł	Średnia dawka 15 mg/dobę
SUL	14000	0,0010	51,6%	7,14 zł	Średnia dawka 2000 mg/dobę
MTX+IS				0,68 zł	Najbardziej prawdopodobny koszt leczenia standardowego (zgodnie z wytycznymi i badaniami klinicznymi).
LEF+IS				10,66 zł	Koszt wykorzystany w analizie wrażliwości
SUL+IS				7,44 zł	Koszt nie wykorzystywany (niższy od kosztu leczenia LEF+IS)
LEF+IS(max)			100%	20,37 zł	Hipotetyczny maksymalny koszt terapii standardowej

MTX - metotreksat, IS - kortykosteroid (doustny prednizon), LEF - leflunomid, SUL - sulfasalazyna

## 2.2 Wyniki

W tabelach poniżej zebrano wyniki analizy (informacja dotycząca 12-miesięcznego horyzontu analizy jest w podpisach nieaktualna, ponieważ obecnie horyzont analizy wynosi 18 m-cy).

Tab. 33. Tabela 15 „Koszty całkowite i inkrementalne terapii prowadzonej w czasie 12 miesięcy - analiza podstawowa, cena sekukinumabu bez RSS”.



^ cena progowa dla analizy minimalizacji kosztów; ^^ cena progowa dla analizy brzoju kosztu i efektu

Tab. 34. Tabela 16 „Koszty całkowite i inkrementalne terapii prowadzonej w czasie 12 miesięcy - analiza podstawowa, cena z RSS”.


\* oera progowa dla analizy minimalizacji kosztów; \*\* oera progowa dla analizy łozu kosztui efektu

Tab. 35. Tabela 17 „Koszty całkowite i inkrementalne terapii - jednoczynnikowa analiza wrażliwości (bez RSS)”.

[Redacted Header]											

Tab. 36. Tabela 18 „Zmiany % kosztów terapii vs analiza podstawowa - jednoczynnikowa analiza wrażliwości (bez RSS)”.



Tab. 37. Tabela 19 „Iloraz kosztów i efektów terapii (CUR) - jednoczynnikowa analiza wrażliwości (bez RSS)”.

Wariant	Koszt	Efekt	CUR	Wariant	Koszt	Efekt	Wariant																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
							Koszt	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
1	1000	1000	1.00	2	1000	1000	1.00	3	1000	1000	1.00	4	1000	1000	1.00	5	1000	1000	1.00	6	1000	1000	1.00	7	1000	1000	1.00	8	1000	1000	1.00	9	1000	1000	1.00	10	1000	1000	1.00	11	1000	1000	1.00	12	1000	1000	1.00	13	1000	1000	1.00	14	1000	1000	1.00	15	1000	1000	1.00	16	1000	1000	1.00	17	1000	1000	1.00	18	1000	1000	1.00	19	1000	1000	1.00	20	1000	1000	1.00	21	1000	1000	1.00	22	1000	1000	1.00	23	1000	1000	1.00	24	1000	1000	1.00	25	1000	1000	1.00	26	1000	1000	1.00	27	1000	1000	1.00	28	1000	1000	1.00	29	1000	1000	1.00	30	1000	1000	1.00	31	1000	1000	1.00	32	1000	1000	1.00	33	1000	1000	1.00	34	1000	1000	1.00	35	1000	1000	1.00	36	1000	1000	1.00	37	1000	1000	1.00	38	1000	1000	1.00	39	1000	1000	1.00	40	1000	1000	1.00	41	1000	1000	1.00	42	1000	1000	1.00	43	1000	1000	1.00	44	1000	1000	1.00	45	1000	1000	1.00	46	1000	1000	1.00	47	1000	1000	1.00	48	1000	1000	1.00	49	1000	1000	1.00	50	1000	1000	1.00	51	1000	1000	1.00	52	1000	1000	1.00	53	1000	1000	1.00	54	1000	1000	1.00	55	1000	1000	1.00	56	1000	1000	1.00	57	1000	1000	1.00	58	1000	1000	1.00	59	1000	1000	1.00	60	1000	1000	1.00	61	1000	1000	1.00	62	1000	1000	1.00	63	1000	1000	1.00	64	1000	1000	1.00	65	1000	1000	1.00	66	1000	1000	1.00	67	1000	1000	1.00	68	1000	1000	1.00	69	1000	1000	1.00	70	1000	1000	1.00	71	1000	1000	1.00	72	1000	1000	1.00	73	1000	1000	1.00	74	1000	1000	1.00	75	1000	1000	1.00	76	1000	1000	1.00	77	1000	1000	1.00	78	1000	1000	1.00	79	1000	1000	1.00	80	1000	1000	1.00	81	1000	1000	1.00	82	1000	1000	1.00	83	1000	1000	1.00	84	1000	1000	1.00	85	1000	1000	1.00	86	1000	1000	1.00	87	1000	1000	1.00	88	1000	1000	1.00	89	1000	1000	1.00	90	1000	1000	1.00	91	1000	1000	1.00	92	1000	1000	1.00	93	1000	1000	1.00	94	1000	1000	1.00	95	1000	1000	1.00	96	1000	1000	1.00	97	1000	1000	1.00	98	1000	1000	1.00	99	1000	1000	1.00	100	1000	1000	1.00




Tab. 39. Tabela 21 „Koszty całkowite i inkrementalne terapii inhibitorami TNF-alfa - jednoczynnikowa analiza wrażliwości (z RSS)”.

	Kolejność	Zmiana kosztów	Zmiana kosztów	Zmiana kosztów	Zmiana kosztów	Zmiana kosztów	Wrażliwość					
							Min	Max	Min	Max	Min	Max



■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■

Tab. 41. Tabela 23 „Iloraz kosztów i efektów terapii (CUR) - jednoczynnikowa analiza wrażliwości (z RSS)“.

■	■	■	■	■	■	■	■				
							■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■



Tab. 42. Tabela 24 „Zmiany % CUR terapii vs analiza podstawowa - jednoczynnikowa analiza wrażliwości (z RSS)”.

■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■

**Tab. 43. Tabela 25 „Progowa cena zbytu netto (analiza minimalizacji kosztów)”.**



**Tab. 44. Tabela 26 „Progowa cena zbytu netto (analiza ilorazu kosztu i efektu)”.**



Dodatkowo, w analizie progowej przedstawiano wariant uwzględniający odniesienie do ceny wszystkich obecnie refundowanych leków biologicznych z uwzględnieniem udziału poszczególnych leków w kolejnych latach (2016-2019). Mając na uwadze dowolność w doborze leków



biologicznych w programie lekowym, warrant ten pokazuje rzeczywiste porównanie ceny wnioskowanej technologii oraz refundowanych technologii opcjonalnych. Warto podkreślić, że dla żadnego z analizowanych scenariuszy, uwzględniając prognozy rynku wykorzystane w analizie wpływu na budżet, progowa cena zbytu netto jest zawsze wyższa od ceny wnioskowanej uwzględniającej RSS.

**Tab. 45. Progowa cena zbytu netto uwzględniająca udział rynkowy (analiza minimalizacji kosztów).**

Scenariusz	Technologia	Wariant	Progowa cena zbytu netto	Cena wnioskowana uwzględniająca RSS
1	A	Wariant 1	1000	800
		Wariant 2	1000	800
2	A	Wariant 1	1000	800
		Wariant 2	1000	800
3	A	Wariant 1	1000	800
		Wariant 2	1000	800
4	A	Wariant 1	1000	800
		Wariant 2	1000	800
5	A	Wariant 1	1000	800
		Wariant 2	1000	800
6	A	Wariant 1	1000	800
		Wariant 2	1000	800
7	A	Wariant 1	1000	800
		Wariant 2	1000	800
8	A	Wariant 1	1000	800
		Wariant 2	1000	800
9	A	Wariant 1	1000	800
		Wariant 2	1000	800
10	A	Wariant 1	1000	800
		Wariant 2	1000	800
11	A	Wariant 1	1000	800
		Wariant 2	1000	800
12	A	Wariant 1	1000	800
		Wariant 2	1000	800
13	A	Wariant 1	1000	800
		Wariant 2	1000	800
14	A	Wariant 1	1000	800
		Wariant 2	1000	800
15	A	Wariant 1	1000	800
		Wariant 2	1000	800
16	A	Wariant 1	1000	800
		Wariant 2	1000	800
17	A	Wariant 1	1000	800
		Wariant 2	1000	800
18	A	Wariant 1	1000	800
		Wariant 2	1000	800
19	A	Wariant 1	1000	800
		Wariant 2	1000	800
20	A	Wariant 1	1000	800
		Wariant 2	1000	800

## 3 Analiza wpływu na budżet

### 3.1 Dane wejściowe

W związku z dodatkowym komparatorem (certolizumab) oraz aktualizacją danych kosztowych (w tym uwzględnienie kosztów opieki standardowej w celu zachowania spójności z analizą dla wnioskowanego leku w dawce 300 mg) zmianie uległy parametry wejściowe analizy. Model dostosowano do opisu nowego programu lekowego tj. uwzględniono w parametrach wydłużony czas leczenia do 18 miesięcy, zmienione kryteria przerywania leczenia (przy zachowaniu definicji danych użytych do szacowania odpowiedzi i niskiej aktywności zdefiniowanych w pierwotnym dokumencie - tj. odpowiedź PsARC i ACR50) oraz częstość monitorowania leczenia w programie. Ze względu na termin aktualizacji, przesunięto horyzont analizy na lata 2018-2019.

Dodatkowo w oparciu o sprawozdania NFZ [Sprawozdanie NFZ], oszacowano, że 30% populacji leczonej spełnia kryteria dermatologiczne (tabela IV.3.1 Sprawozdania NFZ, arkusz „Dermatologia”). Odsetek ten przyjęto zakładając, że pacjenci z kryteriami dermatologicznymi i leczeni są w oddziałach lub poradniach dermatologicznych (w 2016 roku 30% pacjentów w programie B.35 leczona była w takich warunkach). Ponieważ populacja ta nie stanowi populacji docelowej, szacunki skorygowano o tę populację. Populację skorygowano również o estymowany odsetek pacjentów leczonych w 1 linii (estymacja oparta na regresji liniowej opisanej w rozdziale 3.4 oryginalnego dokumentu, przy czym ze względu na zmianę horyzontu, użyto estymacji na lata 2018 i 2019 tj. odpowiednio 74,1% i 70,5% - patrz arkusz „Rejestr”).

W tabelach poniżej opisano zmiany (tytuł tabeli odsyła do numeru tabeli w oryginalnym dokumencie).

**Tab. 46. Tabela 6 „Liczebność populacji docelowej w wariantach analizy”.**

	Wariant 1		Wariant 2		Wariant 3	
	2018	2019	2018	2019	2018	2019
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						
17						
18						
19						
20						
21						
22						
23						
24						
25						
26						
27						
28						
29						
30						
31						
32						
33						
34						
35						
36						
37						
38						
39						
40						
41						
42						
43						
44						
45						
46						
47						
48						
49						
50						
51						
52						
53						
54						
55						
56						
57						
58						
59						
60						
61						
62						
63						
64						
65						
66						
67						
68						
69						
70						
71						
72						
73						
74						
75						
76						
77						
78						
79						
80						
81						
82						
83						
84						
85						
86						
87						
88						
89						
90						
91						
92						
93						
94						
95						
96						
97						
98						
99						
100						

█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

Tab. 47. Tabela 7 „Prognoza liczebności populacji pacjentów, w której sekinumab będzie stosowany przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej”.

█	█		
	█	█	█
█	█	█	█
█	█	█	█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

█

Tab. 48. Tabela 8 „Rozwój rynku leków biologicznych w programie B.35 - dane historyczne”.

Lek	Dane z AWA*			Dane NFZ**
	2014	2015	2016 (2 miesiące)	2016 (6 miesięcy)
adalimumab	65,7%	61,1%	59,1%	59,4%
etanercept	24,2%	22,4%	23,4%	19,9%
golimumab	5,0%	12,7%	13,7%	16,6%
infliximab	5,1%	3,9%	3,8%	4,1%

\* Tabela 6 w Analizie Weryfikacyjnej [AWA 2016 Czmia LZ]; \*\* Tabela IV.3.2 Leczenie szpitalne - programy lekowe w 5 prowadzenie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r.) [Sprawozdanie NFZ].

Tab. 49. Tabela 9 „Zakładany udział poszczególnych leków w rynku - scenariusze obecne”.

Lek	Scenariusz obecny			Scenariusz nowy		
	2014	2015	2016 (2 miesiące)	2014	2015	2016 (2 miesiące)
adalimumab	65,7%	61,1%	59,1%	65,7%	61,1%	59,1%
etanercept	24,2%	22,4%	23,4%	24,2%	22,4%	23,4%
golimumab	5,0%	12,7%	13,7%	5,0%	12,7%	13,7%
infliximab	5,1%	3,9%	3,8%	5,1%	3,9%	3,8%

Tab. 50. Tabela 10 „Zakładany udział poszczególnych leków w rynku - scenariusze nowe”.

Lek	Scenariusz obecny			Scenariusz nowy		
	2014	2015	2016 (2 miesiące)	2014	2015	2016 (2 miesiące)
adalimumab	65,7%	61,1%	59,1%	65,7%	61,1%	59,1%
etanercept	24,2%	22,4%	23,4%	24,2%	22,4%	23,4%
golimumab	5,0%	12,7%	13,7%	5,0%	12,7%	13,7%
infliximab	5,1%	3,9%	3,8%	5,1%	3,9%	3,8%

Szacowanie kosztów terapii oparto na zaktualizowanym modelu CMA z użyciem metodologii opisanej wcześniej, przy czym dla wariantu podstawowego wykorzystano parametry podstawowe CMA a w analizie wariantów minimalnym i maksymalnym parametry zdefiniowane odpowiednio scenariuszami A2, B2, D2 oraz A1, B3, C1, D1, F2.

Tab. 51. Tabela 11 „Dane kosztowe wykorzystane w analizie”.



W analizie, ze względów technicznych (ograniczenie czasowe związane z przygotowaniem aktualizacji dokumentacji) odstępiono od przedstawiania kosztów monitorowania i leczenia standardowego w populacji pacjentów nieleczonych lekami biologicznymi (różnica między populacją obecną i nową). Jest to podejście konserwatywne z punktu widzenia analizy, ponieważ zawyża koszty inkrementalne.

### 3.2 Wyniki

W tabelach poniżej zebrano wyniki analizy wpływu na budżet.

Tab. 52. Tabela 15 „Wyniki analizy wpływu na budżet - scenariusz obecny”.

■			
■			
0			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
0			

Tab. 53. Tabela 16 „Wyniki analizy wpływu na budżet - scenariusz nowy najbardziej prawdopodobny vs scenariusz obecny (analiza bez RSS)”.

■		
■		
■		
■		
■		
■		
0		
■		
■		
■		
■		
■		
0		

Tab. 54. Tabela 17 „Wyniki analizy wpływu na budżet - scenariusz nowy najbardziej prawdopodobny vs scenariusz obecny (analiza z RSS)”.

■		
■		
■		
■		

•			
	0		
•			
•			
•			
•			
•			
•			
•			
0			

Tab. 55. Tabela 18 „Wyniki analizy wpływu na budżet - scenariusz nowy minimalny vs scenariusz obecny (analiza bez RSS)”.

•			
•			
•			
•			
•			
•			
•			
0			
•			
•			
•			
•			
•			
•			
0			

Tab. 56. Tabela 19 „Wyniki analizy wpływu na budżet - scenariusz nowy minimalny vs scenariusz obecny (analiza z RSS)”.

•			
•			
•			
•			
•			
•			
0			

0			
[Redacted]			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
0			

Tab. 57. Tabela 20 „Wyniki analizy wpływu na budżet - scenariusz nowy maksymalny vs scenariusz obecny (analiza bez RSS)”.

[Redacted]			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
0			
[Redacted]			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
0			

Tab. 58. Tabela 21 „Wyniki analizy wpływu na budżet - scenariusz nowy maksymalny vs scenariusz obecny (analiza z RSS)”.

[Redacted]			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
0			



[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■ [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■ [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■ [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■ [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■ [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■ [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■ [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■ [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■ [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■ [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## Aneks 1. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach

Tab. 59. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do analizy.

Punkt końcowy	SEC vs PLC	ADA vs PLC			ETA vs PLC		IHF vs PLC		GOL vs PLC	CER
	FI TIRE 2	ADEPT	Genovese 2007	SPIRIT -P1	Messe 2000	Messe 2004	IAMFACT	IAMFACT 2	GO-REVEAL	RAPID-PSA
Odpowiedź ACR20	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Odpowiedź ACR30	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Odpowiedź ACR70	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Odpowiedź I sARC	+ (wyniki tylko w CHL)	+	+		+	+	+	+	+	+
Odpowiedź I AS150		+			+	+		+	+	+
Odpowiedź I AS175	+	+		+	+	+	+	+	+	+
Odpowiedź I AS190	+	+		+			+	+	+	+
HAQ/HAQ-DI	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
DLQI		+	+							+
SF-36 PCS	+	+	+	+		+(Messe 2010)		+	+	+
SF-36 MCS	+(subskala Rolman 2015)	+	+			+(Messe 2010)		+	+	+
FACIT-F		+	+							
0/2 na skali przesympwómsięgrystych (arthritis) i stawów międzyprzegónkowych (dactylitis)	+	+	+	+			+	+	+	+
DAS28-CRP	+			+			+		+	
Bez piezostawu (zdeneria niepołączane)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Inne										

Punkt końcowy	SEC vs PLC	ADA vs PLC			ETA vs PLC		IHF vs PLC		GOL vs PLC	CER
	FITIFIRE 2	ADEPT	Genovese 2007	SPIRIT-P1	Messe 2000	Messe 2004	IARACT	IARACT 2	GO-REVEAL	RAPID-PsA
		Obserwacje radiograficzne, ocena bólu przez pacjenta (Messe 2009), ocena aktywności choroby przez pacjenta (Messe 2009), PASI 100 (Messe 2009)	(ocena bólu przez pacjenta, ocena aktywności choroby przez pacjenta, globalna ocena aktywności choroby przez lekarza)	PASI100, ogólna ocena lekarza, % powięzchni ciała zajętej przez łuszczyg, obserwacje radiograficzne, HAQ-DI, swędzenie wskaźnik HR5	PASI25, sztywność poranna stawów, ESR, CRP, i ilość bolesnych i spuchniętych stawów, ocena aktywności choroby	Obserwacje radiograficzne, EQ-5D (Messe 2010), ACR ból (Messe 2010)	CRP, ESR, i ilość spuchniętych i bolesnych stawów, ocena bólu przez pacjenta / lekarza, ogólna ocena aktywności choroby	Sztywność poranna stawów, dodatkowe ocena kluzowych zmiennych skórnym, i ilość spuchniętych i bolesnych stawów, globalna ocena aktywności choroby przez lekarza i pacjenta, ocena bólu przez pacjenta, CRP, odsetek pacjentów z entezopatią, obserwacje radiograficzne (Van der Heijde 2007)	HAQ-DI, sztywność poranna stawów, ocena kluzowych zmiennych skórnym, ocena aktywności choroby przez lekarza, odsetek pacjentów z zmiennymi w obrębie paznokci, obserwacje radiograficzne (Kavanaugh 2012), wpływ choroby na produktywność (Kavanaugh 2013)	Obserwacje radiograficzne, komponenty odpowiedzi ACR, wyniki PASI, PASI01 (publikacja Gladman 2014), ocena bólu przez pacjenta, ocena aktywności choroby przez pacjenta

ACR- ocena odpowiedzi wg kryteriów American College of Rheumatology; ADA - ada li muma b; CER- aertolizuma b; DLQI - Wskaźnik wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia (Dermatology Life Quality Index); ETA - eta nrecept; GOL - golimuma b; HAQ-DI - ocena stanu zdrowia wg Health Assessment Questionnaire Disability Index; IHF - inflixymab; PASI - ocena odpowiedzi Psoriasis Area and Severity Index; PLC - placebo; PsARC - ocena odpowiedzi Psoriatic Arthritis Treatment Response Criteria; SEC - sekulinuma b; SF-36 MCS - kwestionariusz SF-36, komponenta zdrowia psychicznego (e.g. mental component summary); SF-36 PCS - kwestionariusz SF-36, komponenta aktywności fizycznej (e.g. physical component summary)

## **Aneks 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].

Niska immunogenność sekukinumabu jest szczególnie istotna w kontekście leczenia spondyloartropatii gdzie terapie stosuje się długoterminowo. Brak wpływu na skuteczność leczenia umożliwia długotrwałe 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.

## Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania pierwotne dla certolizumabu pegol) - diagram PRISMA, .....	14
---	----

## Spis tabel

Tab. 1. Kryteria włączenia i wykluczenia - opracowania pierwotne dla certolizumabu pegol. ....	10
Tab. 2. Strategia przeszukiwania bazy PubMed - data przeszukiwania: 08.05.2017. ....	12
Tab. 3. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library - data przeszukiwania: 08.05.2017. ....	13
Tab. 4. Strategia przeszukiwania bazy Embase - data przeszukiwania: 08.05.2017. ....	13
Tab. 5. Prace włączone do opracowania dla certolizumabu pegol. ....	15
Tab. 6. Prace wykluczone z opracowania. ....	16
Tab. 7. Charakterystyka badania RAPID-PsA. ....	17
Tab. 8. Zmiana wyniku DAS28-CRP, SF36-PCS i HAQ-DI w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa - sekukinumab 150 mg vs placebo, badanie FUTURE 2. ....	20
Tab. 9. Analiza bezpieczeństwa - sekukinumab 150 mg vs placebo, badanie FUTURE 2.* ..	20
Tab. 10. Certolizumab pegol (200 + 400 mg) vs placebo (zmienne dychotomiczne). ....	22
Tab. 11. Certolizumab pegol (200 + 400 mg) vs placebo (zmienne ciągłe). ....	22
Tab. 12. Certolizumab pegol (200 + 400 mg) vs placebo - analiza bezpieczeństwa. ....	23
Tab. 13. Zmiana wyniku DAS28-CRP, SF36-PCS i HAQ-DI w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa - sekukinumab 150 mg vs adalimumab. ....	25
Tab. 14. Zmiana wyniku SF36-PCS i HAQ-DI w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa - sekukinumab 150 mg vs etanercept. ....	25
Tab. 15. Zmiana wyniku SF36-PCS i HAQ-DI w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa - sekukinumab 150 mg vs infliksymab. ....	26
Tab. 16. Zmiana wyniku DAS28-CRP, SF36-PCS i HAQ-DI w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa - sekukinumab 150 mg vs golimumab. ....	27
Tab. 17. Porównanie pośrednie, sekukinumab 150 mg vs certolizumab - analiza skuteczności dla zmiennych dychotomicznych: iloraz szans. ....	27
Tab. 18. Porównanie pośrednie, sekukinumab 150 mg vs certolizumab - analiza skuteczności dla zmiennych dychotomicznych: różnica ryzyka. ....	28
Tab. 19. Porównanie pośrednie, sekukinumab 150 mg vs certolizumab - zmienne ciągłe... ..	29
Tab. 20. Porównanie pośrednie, sekukinumab 150 mg vs certolizumab - analiza bezpieczeństwa: iloraz szans. ....	30
Tab. 21. Porównanie pośrednie, sekukinumab 150 mg vs certolizumab - analiza bezpieczeństwa: różnica ryzyka. ....	30
Tab. 22. Tabela 2 „Odpowiedź na leczenie PsARC w 12./14./16. tygodniu”. ....	31
Tab. 23. Tabela 3 „Odpowiedź ACR50 w 24. tygodniu”. ....	31
Tab. 24. Tabela 6 „Koszt pojedynczych dawek/fiolek leków biologicznych stosowanych w ŁZS” ....	32

---

Tab. 25. Tabela 10 „Wejściowe parametry oceny nasilenia choroby wykorzystane w szacunkach użyteczności stanów zdrowia”.....	32
Tab. 26. Tabela 12 „Prawdopodobieństwa odpowiedzi PASI”.....	32
Tab. 27. Tabela 13 „Rozkład populacji w zależności od odpowiedzi PsARC i PASI75”.....	32
Tab. 28. Tabela 14 „Wartości użyteczności użyte w analizie”.....	33
Tab. 29. Tabela 56 „Średni wiek pacjentów w poszczególnych badaniach”.....	33
Tab. 30. Tabela 57 „Masa ciała pacjentów z ŁZS”.....	33
Tab. 31. Tabela 59 „Dane użyte w analizie minimalizacji kosztów”.....	34
Tab. 32. Szacowanie kosztów terapii standardowej.....	35
Tab. 33. Tabela 15 „Koszty całkowite i inkrementalne terapii prowadzonej w czasie 12 miesięcy - analiza podstawowa, cena sekukinumabu bez RSS”.....	36
Tab. 34. Tabela 16 „Koszty całkowite i inkrementalne terapii prowadzonej w czasie 12 miesięcy - analiza podstawowa, cena z RSS”.....	36
Tab. 35. Tabela 17 „Koszty całkowite i inkrementalne terapii - jednoczynnikowa analiza wrażliwości (bez RSS)”.....	37
Tab. 36. Tabela 18 „Zmiany %kosztów terapii vs analiza podstawowa - jednoczynnikowa analiza wrażliwości (bez RSS)”.....	39
Tab. 37. Tabela 19 „Iloraz kosztów i efektów terapii (CUR) - jednoczynnikowa analiza wrażliwości (bez RSS)”.....	40
Tab. 38. Tabela 20 „Zmiany % CUR terapii vs analiza podstawowa - jednoczynnikowa analiza wrażliwości (bez RSS)”.....	41
Tab. 39. Tabela 21 „Koszty całkowite i inkrementalne terapii inhibitorami TNF- $\alpha$ - jednoczynnikowa analiza wrażliwości (z RSS)”.....	42
Tab. 40. Tabela 22 „Zmiany % kosztów terapii vs analiza podstawowa - jednoczynnikowa analiza wrażliwości (z RSS)”.....	43
Tab. 41. Tabela 23 „Iloraz kosztów i efektów terapii (CUR) - jednoczynnikowa analiza wrażliwości (z RSS)”.....	44
Tab. 42. Tabela 24 „Zmiany % CUR terapii vs analiza podstawowa - jednoczynnikowa analiza wrażliwości (z RSS)”.....	46
Tab. 43. Tabela 25 „Progowa cena zbytu netto (analiza minimalizacji kosztów)”.....	47
Tab. 44. Tabela 26 „Progowa cena zbytu netto (analiza ilorazu kosztu i efektu)”.....	47
Tab. 45. Progowa cena zbytu netto uwzględniająca udział rynkowy (analiza minimalizacji kosztów).....	48
Tab. 46. Tabela 6 „Liczebność populacji docelowej w wariantach analizy”.....	49
Tab. 47. Tabela 7 „Prognoza liczebności populacji pacjentów, w której sekukinumab będzie stosowany przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej”.....	50
Tab. 48. Tabela 8 „Rozwój rynku leków biologicznych w programie B.35 - dane historyczne”.....	51
Tab. 49. Tabela 9 „Zakładany udział poszczególnych leków w rynku - scenariusze obecne”.....	51

Tab. 50. Tabela 10 „Zakładany udział poszczególnych leków w rynku - scenariusze nowe”.....	51
Tab. 51. Tabela 11 „Dane kosztowe wykorzystane w analizie”.....	52
Tab. 52. Tabela 15 „Wyniki analizy wpływu na budżet - scenariusz obecny”.....	52
Tab. 53. Tabela 16 „Wyniki analizy wpływu na budżet - scenariusz nowy najbardziej prawdopodobny vs scenariusz obecny (analiza bez RSS)”.....	53
Tab. 54. Tabela 17 „Wyniki analizy wpływu na budżet - scenariusz nowy najbardziej prawdopodobny vs scenariusz obecny (analiza z RSS)”.....	53
Tab. 55. Tabela 18 „Wyniki analizy wpływu na budżet - scenariusz nowy minimalny vs scenariusz obecny (analiza bez RSS)”.....	54
Tab. 56. Tabela 19 „Wyniki analizy wpływu na budżet - scenariusz nowy minimalny vs scenariusz obecny (analiza z RSS)”.....	54
Tab. 57. Tabela 20 „Wyniki analizy wpływu na budżet - scenariusz nowy maksymalny vs scenariusz obecny (analiza bez RSS)”.....	55
Tab. 58. Tabela 21 „Wyniki analizy wpływu na budżet - scenariusz nowy maksymalny vs scenariusz obecny (analiza z RSS)”.....	55
Tab. 59. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do analizy.....	57



## Bibliografia

- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009 ; 151: 264-269.
- Sprawozdanie NFZ** Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. przyjęte na podstawie Uchwały Nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. , dostęp online: [http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-42017-iii\\_6410.html](http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-42017-iii_6410.html) , dostęp: 2017.04.24.