

Cosentyx® (sekukinumab) w dawce 300 mg w leczeniu tłuszczycowego zapalenia stawów

Uzupełnienie minimalnych wymagań

Warszawa, 2017

Autorzy

[Redacted]

Dane kontaktowe

[Redacted]

Zamawiający

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

Informacje dodatkowe

Niniejszy dokument stanowi uzupełnienie wymagań minimalnych.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Odpowiedź na pismo AOTMiT	6
1 Refundowane technologie opcjonalne – określenie sposobu i poziomu finansowania	14
1.1 Substancje czynne refundowane w ramach programu lekowego B.35	14
1.2 Leczenie standardowe	15
2 Analiza kliniczna	18
2.1 Wyszukiwanie badań dla certolizumabu pegol	18
2.1.1 Metodyka przeglądu	18
2.1.2 Liczba zidentyfikowanych badań dla certolizumabu pegol	21
2.2 Analiza wyników	28
2.2.1 Sekukinumab vs placebo	28
2.2.2 Analizy wykorzystane na użytek porównania pośredniego	29
2.2.3 Sekukinumab vs adalimumab	32
2.2.4 Sekukinumab vs etanercept	33
2.2.5 Sekukinumab vs infliksymab	34
2.2.6 Sekukinumab vs golimumab	34
2.2.7 Sekukinumab vs certolizumab	35
2.3 Pacjenci z jednoczesnym łZS oraz łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	39
2.3.1 Metodyka przeglądu	39
2.3.2 Analiza wyników uzupełniona o abstrakt konferencyjny Thaci 2016	46
2.3.3 Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	47
3 Analiza ekonomiczna	58
3.1 Analiza użyteczności kosztów	58
3.1.1 Dane wejściowe	58
3.1.2 Wyniki	74
3.2 Analiza minimalizacji kosztów	82
3.2.1 Dane wejściowe	82
3.2.2 Wyniki	86
4 Analiza wpływu na budżet	99
4.1 Dane wejściowe	99
4.2 Wyniki	103
Aneks 1. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach	109
Aneks 2. Znaczenie niskiej immunogenności sekukinumabu dla efektywności terapii	111
Spis rysunków	112

Spis tabel	113
Bibliografija	117

Wykaz skrótów i akronimów

ACR	ocena odpowiedzi wg kryteriów <i>American College of Rheumatology</i>
ADA	adalimumab
BSA	Powierzchnia ciała (ang. <i>Body Surface Area</i>)
CER	certolizumab pegol
ChPL	Charakterystyka produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CRP	białko C-reaktywne
ETA	etanercept
GOL	golimumab
HAQ-DI	ocena stanu zdrowia wg <i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i>
ICUR	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR, ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IFX	infliksymab
LB	skala oceny zapalenia przyczepów ścięgniastych (ang. <i>Leeds Enthesitis Index</i>)
LMPCh	leki modyfikujące przebieg choroby
LSTD	leczenie standardowe
ŁZ	łuszczycowe zapalenie stawów
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
MTX	metotreksat
NNTB	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>)
NNTH	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>)
OB (ESR)	szybkość opadania krwinek (ang. <i>erythrocyte sedimentation rate</i>)
p	poziom istotności statystycznej
PASI	ocena odpowiedzi <i>Psoriasis Area and Severity Index</i>
PLC	placebo
PsA	łuszczycowe zapalenie stawów (ang. <i>Psoriatic Arthritis</i>)
PsARC	ocena odpowiedzi <i>Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria</i>
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RSS	schemat podziału ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SEK	sekukinumab
SF36-PCS	questionariusz SF-36, komponenta aktywności fizycznej (ang. <i>physical component summary</i>)

SSZ
WMD

sulfasalazyna
średnia ważona różnic (ang. *weighted mean difference*)

Odpowiedź na pismo AOTMiT

W nawiązaniu do pisma AOTMiT z dnia 28.04.2017 o sygnaturze OT.4351.15.2017.JM.KP.PEC.3 uprzejmie informujemy:

Ad. 1. *„Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku w zakresie cen technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia). W obliczeniach analizy ekonomicznej i wpływu na budżet nie uwzględniono danych kosztowych z najbardziej aktualnego komunikatu DGL z dnia 25.10.2016 r. (za okres styczeń - lipiec 2016 r.)”*

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

Ad.2. *„Analiza kliniczna nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem opisu technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia). W analizie problemu decyzyjnego wnioskodawcy nie przedstawiono technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, dla wszystkich podgrup pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego, tj. chorych z niezadowalającą odpowiedzią na leki z grupy inhibitorów TNF-alfa (brak skuteczności lub nietolerancja) z lub bez towarzyszącej płaczkowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego”.*

Dokonano aktualizacji wykazu technologii opcjonalnych refundowanych w ramach programu lekowego B.35 w oparciu o najbardziej aktualne Obwieszczenie MZ z dnia 26 kwietnia 2017 roku (patrz rozdział 1.1.). Inhibitory TNF-alfa (adalimumab, etanercept, infliksymab i golimumab) są zarejestrowane w równoważnym wskazaniu do wskazania wnioskowanego dla sekukinumabu w dawce 300 mg (przy czym wnioskowane wskazanie refundacyjne dla sekukinumabu 300 mg jest węższe od tego dla leków biologicznych stosowanych w ramach programu B.35) oraz stanowią aktualną praktykę kliniczną stosowaną w Polsce, w związku z czym stanowią one technologie opcjonalne dla sekukinumabu w dawce 300 mg. Jak zaznaczono w przedłożonej analizie użyteczności kosztów, w przypadku dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym i z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF-alfa, w praktyce nie można wskazać w niniejszym wskazaniu refundowanej technologii opcjonalnej. Dlatego też w analizie użyteczności kosztów jako komparator dla sekukinumabu wybrano leczenie standardowe (w rozdziale 1.2 scharakteryzowano substancje czynne refundowane w Polsce w zakresie leczenia standardowego). Przy czym, należy pamiętać, że leczenie standardowe nie stanowi technologii opcjonalnej dla analizowanego leku ze względu na zdefiniowane wskazanie refundacyjne, tj. pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym z niezadowalającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki oraz leki z grupy inhibitorów TNF-alfa.

Ad.3. *„Przegląd systematyczny badań pierwotnych:*

a) nie spełnia kryterium zgodności z kryterium, o którym mowa w § 4 ust. 1 pkt 4a z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). Kryteria selekcji do analizy wnioskodawcy są szersze niż te określone w uzgodnionym projekcie programu lekowego, m.in. nie wskazano w nich postaci choroby, czy liczby wcześniej zastosowanych leków”

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. „b) nie zawiera wszystkich badań spełniających kryteria selekcji (§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). Pominięto następujące dowody naukowe opublikowane przed datą złożenia wniosku:

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.

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.

Thaci D., et al., Sustained improvement in skin symptoms, physical functioning, and quality of life with secukinumab versus ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis and concomitant psoriatic arthritis: 52 week results from the CLEAR study. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, 30. Jahrestagung der Gesellschaft für Orthopädische Rheumatologie, 26. Jahrestagung der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie, 29. August 2016 (Meeting Abstract).”

Zidentyfikowane przez analityków AOTMiT publikacje: McInnes 2016, Kirkham 2016 oraz Thaci 2016 stanowią abstrakty konferencyjne. 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). Abstrakty uwzględniano jedynie w przypadku populacji pacjentów z jednoczesnym ŁZS i łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (w przypadku tak zdefiniowanej populacji przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie, patrz rozdział 5). Jedynie w przypadku abstraktu: Thaci 2016 przedstawiono wyniki dla populacji pacjentów z ŁZS oraz łuszczycą plackowatą. Analizę uzupełniono o wyniki raportowane w niniejszym abstrakcie (patrz rozdział 4.2). Abstrakty McInnes 2016 oraz Kirkham 2016 nie zawierały danych dla wyżej wymienionej populacji, z tego względu nie zostały uwzględnione w analizie.

Ad. „c) ukierunkowany na pacjentów z występująca jednocześnie łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zawiera nieprawidłowy opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych (§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). Strategia przeszukiwania w bazie Pub Med zawiera nieprawidłowo potoczne słowa kluczowe, które wpływają na niewiarygodność otrzymanych wyników, a w bazie Cochrane Library pominięto słowo kluczowe #18 w dalszych potoczeniach”

Nieprawidłowy opis kwerend w przedłożonej analizie efektywności klinicznej wynika z błędu edycyjnego (błędne przeklejenie strategii). Poprawiono strategię przeszukiwania bazy Pub-Med oraz bazy Cochrane Library (patrz rozdział 4.1.1).

Ad. „d) ukierunkowany na pacjentów z występująca jednocześnie łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego nie zawiera kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badań (§ 4 ust. 3 pkt 5b Rozporządzenia)”

Analizę uzupełniono o charakterystykę badań włączonych do przeglądu w zakresie populacji pacjentów z jednoczesnym ŁZS oraz łuszczycą plackowatą (patrz rozdział 4.3). Ze względu na ograniczenia czasowe, oraz fakt, że przegląd ukierunkowany na pacjentów z występującą jednocześnie łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego jest dodatkowym przeglądem w analizie (poszerzona analiza obejmująca badania w populacji znacznie szerszej niż wnioskowana), w celu opracowania charakterystyki badań, korzystano z informacji przedstawionych w analizie weryfikacyjnej oraz analizach wnioskodawcy przedłożonych dla Cosentyxu (sekukinumab) stosowanego w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0).

Ad. „e) 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 łuszczycowych, w tym przez lekarza, w badaniu Mease 2004:

PASISO, ocena ogólna tłuszczycy wg lekarza, w badaniu IMPACT2: PASISO (§ 4 ust. 3 pkt 5f Rozporządzenia),,

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

Ad. „f) nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia). W analizie nie przedstawiono wyników m.in. dla: DAS28-CRP, SF-36 PCS, HAQ-DI w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa (Kavanaugh 2016), dla zdarzeń niepożądanych, tj. WZJG i neutropenia w populacji całkowitej włączonej do badania FUTURE 2 oraz dla niektórych zdarzeń niepożądanych z badań dla komparatorów: ADEPT, Genovese 2007, SPIRIT-P1, Mease 2000, Mease 2004, IMPACT, IMPACT2, GO-REVEAL.”

Analizę uzupełniono o wyniki brakujących parametrów (patrz rozdział 3.1). W przypadku analizy bezpieczeństwa z badań zidentyfikowanych dla technologii opcjonalnych ekstrahowano tylko te punkty końcowe, które wystąpiły również w fazie zaślepionej 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 adalimumab i placebo występowała również grupa pacjentów stosujących iksekizumab, dla której również raportowano zdarzenia niepożądane).

Ad. „4) Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). Do wniosku dotychczasono dwie analizy ekonomiczne: minimalizacji kosztów (CMA) i efektywności kosztów (CUA) dotyczące nachodzących na siebie populacji i nie wskazano, którą z nich należy traktować jako podstawową dla poszczególnych podgrup pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego.”

Jak opisano w przedłożonych analizach (rozdział „Cel analizy”), analiza CMA dotyczy „(...)terapii dorosłych chorych z aktywną i postępującą postacią tłuszczycowego zapalenia stawów z niezadowalającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki, leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa lub z obecnością zmian tłuszczycowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego”, a analiza CUA „terapii dorosłych pacjentów z tłuszczycowym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie inhibitorami TNF-alfa”. Ze względu na obecność wielu linii leczenia inhibitorami TNF-alfa, zarówno CMA jak i CUA

dotyczą populacji leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, z tym, że CUA dotyczy populacji, w której w myśl zapisów programu lekowego nie można podać kolejnego inhibitora TNF-alfa.

Ad. „5) Analizy podstawowe analiz ekonomicznych nie zawierają:

a) oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych każdej z technologii (§ 5 ust. 2 pkt. 1 a i b Rozporządzenia). Nie spełnienie tego wymagania wpływa na niespełnienie innych zapisów, określonych w § 5 ust. 2 pkt. 2 i 4, ust. 3, 4, 5, 6, 9 Rozporządzenia. W modelu ekonomicznym nie oszacowano kosztów leczenia standardowego oraz modele ekonomiczne nie odzwierciedlają zapisów uzgodnionego programu lekowego, szczególnie pod względem czasu leczenia w programie oraz warunków zakończenia udziału w nim.”

W zaktualizowanych analizach ekonomicznych uwzględniono zmienione zapisy programu lekowego a także dodano szacunki kosztów leczenia standardowego, przy czym należy podkreślić, że jak podkreślono również w oryginalnej dokumentacji, koszty leczenia standardowego nie różnicują terapii i nie mają wpływu na koszty inkrementalne.

Ad. „b) 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.
- 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.”

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 wiarygodności).

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. „6) Analiza wrażliwości CUA nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 2 ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia, m.in. nie testowano 95% CI dla wszystkich parametrów dotyczących skuteczności klinicznej oraz nie przeprowadzono probabilistycznej analizy wrażliwości (§ 5 ust. 9 Rozporządzenia).”

Zaktualizowany dokument CUA uzupełniono o testowanie 95% CI dla wszystkich parametrów dotyczących skuteczności klinicznej oraz analizę probabilistyczną.

Ad. „7) Oszacowania w CMA dokonane są w horyzoncie czasowym niewłaściwym dla analizy ekonomicznej (§ 5 ust. 11 Rozporządzenia). Horyzont czasowy analizy powinien być zgodny z zapisami uzgodnionego programu lekowego dotyczącymi czasu leczenia. Warto zauważyć, że w przypadku wydłużenia horyzontu czasowego, analiza powinna uwzględniać dyskontowanie.”

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. „8) Analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych:

a) nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1b Rozporządzenia). W analizie wnioskodawcy nie oszacowano populacji pacjentów z twardziącą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz uwzględniono liczebność populacji po 1 linii leków biologicznych, która nie jest przedmiotem wniosku.”

W zaktualizowanej analizie wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych przedstawiono nowe szacunki rocznej liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.

Ad. „b) nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje (§ 6 ust. 1 pkt. 3 Rozporządzenia). W modelu finansowym nie oszacowano kosztów leczenia standardowego.”

W zaktualizowanej analizie wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych uwzględniono szacunki kosztów leczenia standardowego i przedstawiono nowe oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

Ad. „c) nie zawiera ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy o refundacji (§ 6 ust. 1 pkt. 4 Rozporządzenia). W modelu finansowym nie oszacowano kosztów leczenia standardowego. Niespełnienie tego wymagania może wpływać na niespełnienie innych zapisów, określonych w § 6 ust. 1 pkt 4-10, ust. 2, 4 Rozporządzenia.”

W zaktualizowanej analizie wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych uwzględniono szacunki kosztów leczenia standardowego, z tym, że należy podkreślić, że jak podkreślono również w oryginalnej dokumentacji, koszty leczenia standardowego nie różnicują terapii i nie mają wpływu na koszty inkrementalne. 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 zawiera koszty inkrementalne.

Ad. „d) nie zawiera ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy o refundacji (§ 6 ust. 1 pkt. 5 Rozporządzenia). W modelu finansowym nie oszacowano kosztów leczenia standardowego. Niespełnienie tego wymagania może wpływać na niespełnienie innych zapisów, określonych w § 6 ust. 1 pkt 4-10, ust. 2, 4 Rozporządzenia”.

W zaktualizowanej analizie wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych uwzględniono szacunki kosztów leczenia standardowego,

z tym, że należy podkreślić, że jak podkreślono również w oryginalnej dokumentacji, koszty leczenia standardowego nie różnicują terapii i nie mają wpływu na koszty inkrementalne. Ze względów technicznych (ograniczenie czasowe związane z przygotowaniem aktualizacji dokumentacji) odstąpiono 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.

Ad. „e) 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 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, odnośnie do zapisów art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji jest bezprzedmiotowe.

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 (str. 12-14). 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] (str. 13 i 14 CMA) 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 Refundowane technologie opcjonalne – określenie sposobu i poziomu finansowania

1.1 Substancje czynne refundowane w ramach programu lekowego B.35

Na podstawie informacji przedstawionych w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 26.04.2017, w Tab. 1 wymieniono refundowane technologie opcjonalne dla sekukinumabu (tj. substancje czynne refundowane obecnie w ramach programu lekowego B.35 *Leczenie tarczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)*, aktualizacja danych przedstawionych w aneksie 1 w APD dla sekukinumabu (Cosentyx®)). W trakcie przygotowania analiz (wrzesień/listopad 2016) w ramach programu lekowego B.35 refundowane były następujące substancje czynne:

- adalimumab;
- etanercept;
- golimumab;
- infliksymab.

Od dnia 01.01.2017, w ramach programu lekowego B.35 refundowany jest również certolizumab pegol.

Tab. 1. Refundowane technologie opcjonalne w ramach programu B.36.

Nazwa, postać dawkowa leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	I rządowa cena za bytu netto [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Adalimumab – 1050.1, blokery TNF						
Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	5909990005055	4155,84	4363,63	4363,63	bezplatny
Etanercept – 1050.2, blokery TNF						
Berepali, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-wstrz.po 1 ml	5713219479288	2997	3146,85	3146,85	bezplatny
Berepali, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz.po 1 ml	5713219479295	2997	3146,85	3146,85	bezplatny
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-strz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	5909990618255	3996	4195,8	3146,85	bezplatny
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	5909990712755	3996	4195,8	3146,85	bezplatny

Nazwa, postać dawkowa leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	I rządowa cena za bytu netto [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Poziom odpłatność
Enbrel, proszek rozpuszczalny do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-str. + 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	5909990777938	1998	2097,9	1573,43	bez płatny
Golimumab – 1050.4, blokery TNF						
Simpori, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	1 wstrzykiwacz	5909990717187	3696,84	3881,68	3881,68	bez płatny
Inflixymab – 1050.3, blokery TNF						
Infliximab, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991078881	1436,4	1508,22	1508,22	bez płatny
Remicade, proszek do sporządzenia koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji, 0,1 g	1 fiol. po 20 ml	5909990900114	1941,13	2033,19	1508,22	bez płatny
Remsima, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991086305	1436,4	1508,22	1508,22	bez płatny
Certolizumab pegol – 1104.0, Certolizumab pegol						
Gmzia, roztwór do wstrzykiwań w amp.-str., 200 mg/ml	2 amp.-str.	5909990734894	4024,08	4225,28	4225,28	bez płatny

1.2 Leczenie standardowe

W ramach leczenia standardowego stosowane są następujące substancje czynne:

- korytykosteroidy:
 - o prednizon;
- leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh):
 - o metotreksat;
 - o leflunomid;
 - o sulfasalazyna.

Na podstawie informacji przedstawionych w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 26.04.2017 wymieniono preparaty refundowane w ramach poszczególnych kategorii tj. korytykosteroidy i LMPCh - patrz Tab. 2.

Tab. 2. Refundowane technologie opcjonalne w ramach leczenia standardowego.

Nazwa, postać dawkowa leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	I rządowa cena za bytu netto [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Poziom odpłatność
Prednizon – 82.5, Korytykosteroidy do stosowania ogólnego -gli korytykoidy do podawania doustnego - prednizon							

Nazwa, postać dawkowa leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	I rzędowa cena za bytu netto [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Poziom odpłatność
Enorton, tabl., 1 mg	20 szt.	509990170616	7,56	7,94	8,32	1,18	ryczałt
Enorton, tabl., 10 mg	20 szt.	509990408312	16,2	17,01	20,34	11,84	ryczałt
Enorton, tabl., 20 mg	20 szt.	509990408411	21,6	22,68	27,95	23,68	ryczałt
Enorton, tabl., 5 mg	20 szt.	509990641185	9,72	10,21	12,09	5,92	ryczałt
Enorton, tabl., 5 mg	100 szt.	509990641192	22,45	23,57	29,6	29,6	ryczałt
Metotreksat – 120.1, Lek przeciwnowotworowy i immunomodulujący - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego							
Methotrexat-Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 szt.	509990433726	8,09	8,49	11,54	11,54	ryczałt
Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg	50 szt.	509990433825	16,18	16,99	21,89	21,89	ryczałt
Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	509990433924	32,36	33,98	41,57	41,57	ryczałt
Metotab, tabl., 2,5 mg	100 tabl.	509991064228	15,76	16,55	21,45	21,45	ryczałt
Metotab, tabl., 7,5 mg	100 tabl.	509991064266	47,27	49,63	59,22	59,22	ryczałt
Metotab, tabl., 10 mg	100 tabl.	509991064308	63,08	66,18	77,47	77,47	ryczałt
Trexan, tabl., 2,5 mg	100 szt. (but.)	509990111619	16,19	17	21,9	21,9	ryczałt
Trexan, tabl., 10 mg	100 szt. (1 poj. po 100 szt.)	509990730846	64,8	68,04	79,33	79,33	ryczałt
Lefluromid – 136.0, Lek przeciwnowotworowy i immunomodulujący - lek immunosupresyjny - lefluromid							
Arava, tabl. powł., 10 mg	30 tabl. (but.)	509990977826	51,84	54,43	64,02	60,5	ryczałt
Arava, tabl. powł., 20 mg	30 tabl. (but.)	509990977925	101,52	106,6	120,19	120,19	ryczałt
Lefluromide Sandoz, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	509990838651	96,98	101,83	115,42	115,42	ryczałt
Lefluromide medaq, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	4087333010604	48,49	50,91	60,5	60,5	ryczałt
Lefluromide medaq, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	4087333010628	96,98	101,83	115,42	115,42	ryczałt
Lefluromide medaq, tabl. powł., 15 mg	30 szt.	4087333015388	72,74	76,38	88,52	88,52	ryczałt
Sulfasalazyne – 12.1, Lek przeciwzapalny działający na jelita - mesalazyne i sulfasalazyne - produkty do stosowania doustnego							
Salizopyrin EH, tabl. dojel., 500 mg	50 szt. (1 poj. po 50 szt.)	509990864416	24,41	25,63	31,98	30,14	ryczałt
Salizopyrin EH, tabl. dojel., 500 mg	100 szt. (1 poj. po 100 szt.)	509990864423	48,82	47,63	57,2	57,2	ryczałt

Nazwa, postać dawkowa leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	I rzędowa cena zbytu netto [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Salazopiryn EN, tabl. dojel., 500 mg	100 szt.	5909997012759	38,83	40,77	50,34	50,34	ryczałt
Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg	50 szt.	5909990283316	24,25	25,46	31,76	30,14	ryczałt
Sulfasalazin EN Krka, tabl. dojel., 500 mg	100 szt.	5909990283323	48,28	50,69	60,27	60,27	ryczałt
Sulfasalazin Krka, tabl. powł., 500 mg	50 szt.	5909990283217	22,68	23,81	30,11	30,11	ryczałt

2 Analiza kliniczna

2.1 Wyszukiwanie badań dla certolizumabu pegol

2.1.1 Metodyka przeglądu

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

2.1.1.1 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. 3.

Tab. 3. 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 i inhibitory TNF-alfa, ze współistniejącą łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub z niewystarczającą odpowiedzią na wcześniejsze leczenie inhibitarami TNF-alfa.	<ul style="list-style-type: none">• pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku;• badania na zdrowych ochotnikach.
Interwencja	Sekukinumab stosowany w dawce 300 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">• dawka sekukinumabu inna niż 300 mg we wstrzyknięciu podskórnym;• schemat i sposób podania sekukinumabu niezgodny z ChPL;• dawka lub schemat i sposób podania technologii opcjonalnej niezgodne z zapisami programu lekowego <i>Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS)</i> (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3);
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"> • 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.
Punkty końcowe	<p>W zakresie oceny skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź reumatologiczna (np. zgodna z kryteriami ACR); • odpowiedź dermatologiczna (np. PASI); • ocena aktywności choroby; • ocena stanu zdrowia; • jakość życia; <p>W zakresie oceny bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane ogólnym; • poważne zdarzenia niepożądane; • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; • infekcje; • inne najczęściej występujące zdarzenia niepożądane. 	Publikacje, w których nie analizowano żadnego z wymienionych punktów końcowych.
Metodyka	Prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją.	<ul style="list-style-type: none"> • badania nieopublikowane w formie pełnego tekstu (dostępne jedynie jako abstrakt konferencyjny albo w postaci wyników opublikowanych jedynie na stronie clinicaltrials.gov); • badania bez randomizacji lub z pseudorandomizacją; • badania niekontrolowane; • brak oceny reumatologicznych punktów końcowych (z grupy ACR lub PsARC); • analizy post hoc przeprowadzone dla podgrup wydzielonych ze względu na parametry nieuwzględnione na etapie stratyfikacji randomizacji;

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<ul style="list-style-type: none"> 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).

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*.

2.1.1.2 Strategia przeszukiwania baz danych

W Tab. 4, Tab. 5 oraz Tab. 6 przedstawiono strategie przeszukiwania baz danych.

Tab. 4. 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
#24	#22 NOT #23	1004203

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#25	#14 AND #24	19

Tab. 5. 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. 6. 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

2.1.2 Liczba zidentyfikowanych badań dla certolizumabu pegol

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (B.S.z. 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.

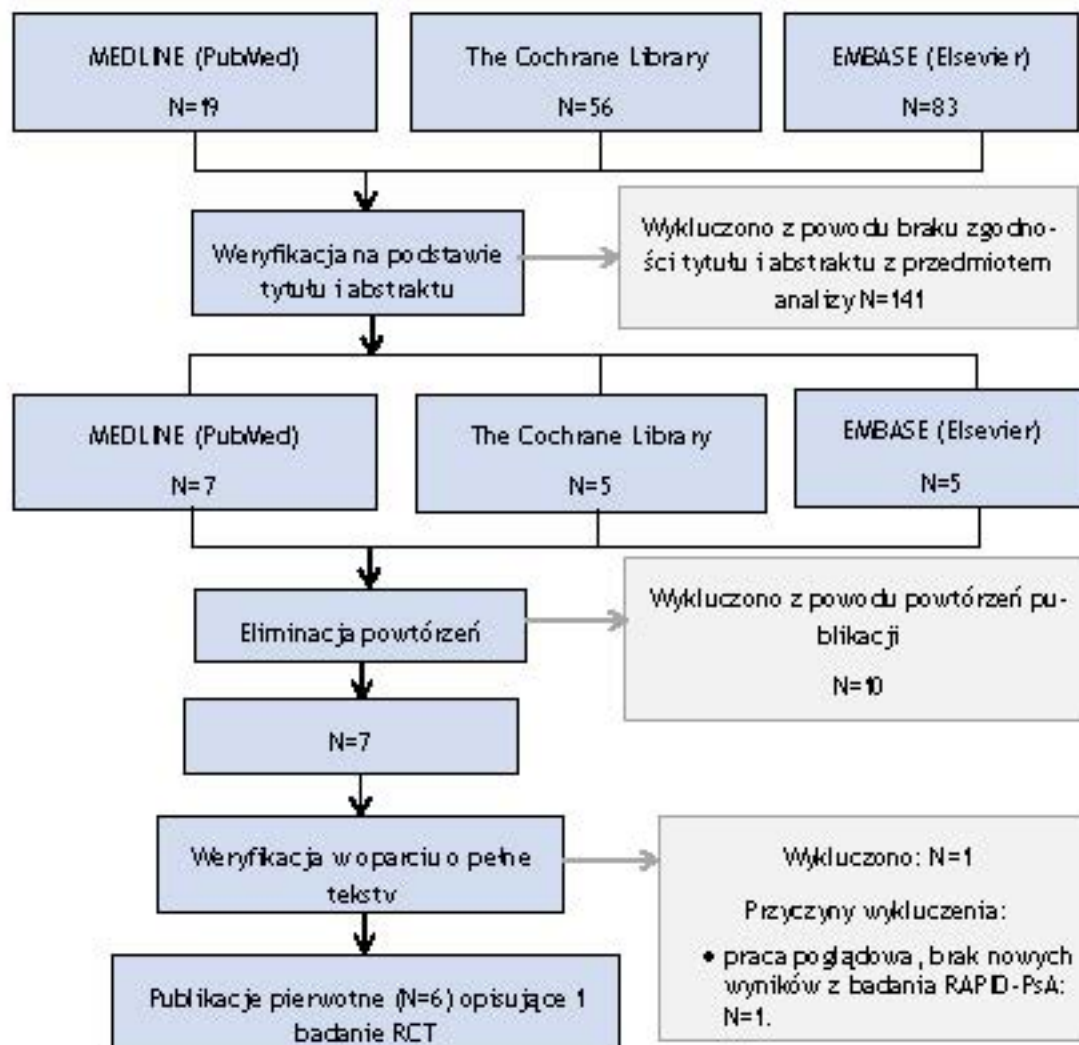
Podsumowując, do analizy skuteczności i bezpieczeństwa certolizumab pegol włączono:

- 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

2.1.2.1 Prace włączone do opracowania

W Tab. 7 wymieniono prace zidentyfikowane dla certolizumab pegol (badanie RAPID-PsA).

Tab. 7. Prace włączone do opracowania dla certolizumabu pegol.

Publikacja	Referencja	Uwagi
RAPID-PsA		
Mease 2015	Mease P(1), Deodhar A(2), Fleischmann R(3), Wöllenhaupt 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, Wöllenhaupt 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, Wöllenhaupt 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 & 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 oraz na udział w działaniach rodzinnych, społecznych i rekreacyjnych.
Osterhaus 2014	Osterhaus 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	

2.1.2.2 Prace wykluczone z opracowania

W Tab. 8 wymieniono prace wykluczone z przeglądu opracowań pierwotnych dla certolizumabu pegol.

Tab. 8 . Prace wykluczone z opracowania.

Publikacja	Referencja	Przyczyna wykluczenia
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 poglądowa, odnosząca się do wyników badania PARO-PsA, które zostały przedstawione we wcześniejszych publikacjach. Brak nowych danych.

2.1.2.3 Charakterystyka badania RAPID-PsA

W Tab. 9 przedstawiono charakterystykę badania RAPID-PsA.

Tab. 9. Charakterystyka badania RAPID-PsA.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>RAPID-PsA Źródło finansowania: UCB Pharma</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ typ badania: równoległe, randomizowane, kontrolewane placebo badanie, przeprowadzone z użyciem podwójnej ślepej próby; ▪ badanie wieńcówkowe (52 ośrodk); ▪ liczba armii: 3; ▪ randomizacja: tak, ze stratyfikacją ze względu na ośrodek badawczy oraz wcześniejszą ekspozycję na inhibitory TNF 1:1:1, przy zastosowaniu systemu IMR (ang. <i>Interactive Match Response</i>); ▪ zaslepienie: tak, podwójne, nie podano szczegółowego opisu metody zaslepienia; ▪ typ hipotezy: <i>superiority</i>; ▪ okres obserwacji: 24 tyg. (obserwacja podstawowa, podwójnie zaslepiony okres); ▪ 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 przed rozpoczęciem badania; ▪ ocena wskaźnika Jada: 4/5. <p>Interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ grupa A: oertolizumab pegol 400 mg w tygodniu 0, 2 i 4 a następnie dawka 200 mg co 2 tygodnie; ▪ grupa B: lub 400 mg co 4 tygodnie; ▪ grupa C: placebo. 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 18 lat; ▪ łZS zdiagnozowane ≥ 6 miesięcy wcześniej (diagnoza zgodnie z CASPAR); ▪ aktywna choroba stawów zdefiniowana jako tkliwość ≥ 3 stawów, obrzęk ≥ 3 stawów oraz 0 B a 2 S mm/h lub CRP > 7,9 mg/l; ▪ niepowodzenie ≥ 1 terapii DMARD; ▪ aktywny zmiażdżeniowy łuszczyk lub udokumentowana łuszczyka w wywiadzie. <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ aktywna gruźlica w wywiadzie; inne poważne nieleżące (chyba że rozpoczęte leczenie wcześniej niż 4 tygodnie przed włączeniem do badania); ▪ inne choroby zapalne stawów; ▪ choroby demielinizacyjne w wywiadzie; ▪ nowotwór w wywiadzie; ▪ wcześniejsza ekspozycja na > 2 leki biologiczne lub > 1 inhibitor TNF stosowane w leczeniu łZS lub łuszczyki psoriasisowej lub niepowodzenie leczenia inhibitorem TNF zgodnie z oceną badacza; ▪ 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; ▪ dozwolone było stosowanie kortykosteroidów doustnych w stałej dawce: ≤ 10 mg na dobę prednizonu lub substancji równoważnej; 	<p>Przewidywane:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ACR20 po 12 tygodniach; ▪ ocena zmiany skali Sharp'a po 24 tygodniach. <p>Pozostałe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ odpowiedź ACR po 24 tygodniach; ▪ odpowiedź ACR50, ACR70; ▪ odpowiedź PsARC; ▪ odpowiedź PASID, PASI75, PASI90; ▪ komponenty odpowiedzi ACR; ▪ ocena stanu przyczepów ścięgniętych stawów międzyfazkowych; ▪ wynik PASI; ▪ jakości życia: HQ-DI, SF-36 (SF-36 PCS i MCS), DLQI, PsAQoL (publikacja Gladman 2014); ▪ ocena bólu przez pacjenta; ▪ ocena aktywności choroby przez pacjenta; ▪ bezpieczeństwo.

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

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

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

2.2 Analiza wyników

2.2.1 Sekukinumab vs placebo

2.2.1.1 Skuteczność: podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa - uzupełnione punkty końcowe

Terapia z zastosowaniem sekukinumabu 300 mg skutkowała istotną statystycznie poprawą stopnia aktywności choroby mierzonej poprzez DAS28-CRP oraz istotną statystycznie poprawą stanu zdrowia (mierzonego poprzez HAQ-DI) w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa w 24. tygodniu badania. W zakresie zmiany wyniku w skali SF36-PCS nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami - patrz Tab. 10.

Tab. 10. Zmiana wyniku DAS28-CRP, SF 36-PCS i HAQ-DI w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa - sekukinumab 300 mg vs placebo, badanie FUTURE 2.

Punkt końcowy	Sekukinumab 300 mg			Placebo			MD (95% CI)	Wartość p
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
DAS28-CRP	33	-1,39	1,15	35	-0,69	1,60	-0,70 (-1,36 ; -0,04)	0,0411
SF 36-PCS	33	6,56	6,89	35	2,65	9,82	3,91 (-0,10 ; 7,92)	0,0606
HAQ-DI	33	-0,53	0,52	35	-0,23	0,65	-0,30 (-0,58 ; -0,02)	0,0386

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*).

2.2.1.2 Bezpieczeństwo: cała populacja - uzupełnione punkty końcowe

W zakresie częstości występowania kandydozy jamy ustnej/pochwy, infekcji candida, biegunki krwotocznej, WZJG oraz neutropenii nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów przyjmujących sekukinumab 300 mg a grupą placebo - Tab. 11.

Tab. 11. Analiza bezpieczeństwa - sekukinumab 300 mg vs placebo, badanie FUTURE 2.*

Punkt końcowy	Sekukinumab 300 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	2 /100 (2,0%)	0 /98 (0,0%)	5,00 (0,24 ; 105,50)	0,3009	2,00 (-1,34 ; 5,34)	0,2400	-
Kandydoza 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 300 mg	Placebo	OR (95% CI)	Wartość p dla OR	RD (95% CI)	Wartość p dla RD	NNTH (95% CI)
	n/N (%)	n/N (%)					
Kandydoza przewlekła	1/100 (1,0%)	0/98 (0,0%)	2,97 (0,12; 73,79)	0,5066	1,00 (-1,74; 3,74)	0,4746	-
Infekcja candida	1/100 (1,0%)	0/98 (0,0%)	2,97 (0,12; 73,79)	0,5066	1,00 (-1,74; 3,74)	0,4746	-
Biegunka krwotoczna	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	-
Neutropenia	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 - wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

*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).

2.2.2 Analizy wykorzystane na użytek porównania pośredniego

2.2.2.1 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.

2.2.2.1.1 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. 12 i Tab. 13.

Tab. 12. Certolizumab pegol (200 + 400 mg) vs placebo (zmienne 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. 13. Certolizumab pegol (200 + 400 mg) vs placebo (zmiennie ciagle).

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*).

*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 odchyżeń standardowych charakteryzujących wyniki w grupach 200 mg i 400 mg; **nie ekstrahowano punktu końcowego dotyczącego zmiany wyniku *dactylitis* (palec kiełbaskowate), 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 wynikającego ze sposobu przedstawienia danych w badaniu dla sekukinumabu (FUTURE 2).

2.2.2.1.2 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. 14

Tab. 14. 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	-

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 (%)					
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	-
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.

2.2.3 Sekukinumab vs adalimumab

Do porównania pośredniego sekukinumabu (stosowanego w podgrupie pacjentów leczonych 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 leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa, porównanie pośrednie 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. 15.

Tab. 15. Zmiana wyniku DAS28-CRP, SF 36-PCS i HAQ-DI w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa - sekukinumab 300 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	-0,70 (-1,36; -0,04)	-0,90 (-1,25; -0,55)	0,20 (-0,55; 0,95)
SF 36-PCS	24	3,91 (-0,10; 7,92)	5,96 (2,04; 9,88)	-2,05 (-7,66; 3,56)
HAQ-DI	24	-0,30 (-0,58; -0,02)	-0,26 (-0,34; -0,18)	-0,04 (-0,33; 0,25)

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*).

2.2.4 Sekukinumab vs etanercept

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

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

W podgrupie pacjentów leczonych 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 etanerceptem - patrz Tab. 16.

Tab. 16. Zmiana wyniku SF36-PCS i HAQ-DI w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa - sekukinumab 300 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	3,91 (-0,10; 7,92)	8,60 (3,60; 13,60)	-4,69 (-11,10; 1,72)
HAQ-DI	24	-0,30 (-0,58; -0,02)	-0,53 (-0,70; -0,36)	0,23 (-0,10; 0,56)

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

2.2.5 Sekukinumab vs infliksymab

Do porównania pośredniego sekukinumabu (stosowanego w podgrupie pacjentów leczonych 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 leczonych 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. 17.

Tab. 17. Zmiana wyniku SF 36-PCS i HAQ-DI w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa - sekukinumab 300 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	3,91 (-0,10 ; 7,92)	6,40 (3,90 ; 8,90)	-2,49 (-7,22 ; 2,24)
HAQ-DI	24	-0,30 (-0,58 ; -0,02)	-0,72 (-0,96 ; -0,48)	0,42 (0,05 ; 0,79)

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

2.2.6 Sekukinumab vs golimumab

Do porównania pośredniego sekukinumabu (stosowanego w podgrupie pacjentów leczonych 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 leczonych 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 golimumbem - patrz Tab. 18.

Tab. 18. Zmiana wyniku DAS28-CRP, SF 36-PCS i HAQ-DI w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa - sekukinumab 300 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	-0,70 (-1,36; -0,04)	-1,31 (-1,59; -1,03)	0,61 (-0,11; 1,33)
SF 36-PCS	24	3,91 (-0,10; 7,92)	6,75 (4,56; 8,94)	-2,84 (-7,41; 1,73)
HAQ-DI	24	-0,30 (-0,58; -0,02)	-0,34 (-0,47; -0,21)	0,04 (-0,27; 0,35)

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*).

2.2.7 Sekukinumab vs certolizumab

2.2.7.1 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 300 mg, jak i w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa dla obu analizowanych miar efektu, tj. ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD) - patrz Tab. 19, Tab. 20 oraz Tab. 21.

Tab. 19. Porównanie pośrednie, sekukinumab 300 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 300 mg				
ACR20	12-16	5,74 (3,03; 10,88)	3,81 (2,41; 6,02)	1,51 (0,69; 3,31)
	24	6,50 (3,30; 12,77)	4,89 (3,07; 7,78)	1,33 (0,58; 3,02)
ACR50	12-16	8,63 (3,43; 21,67)	4,24 (2,34; 7,66)	2,04 (0,68; 6,09)

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	24,25 (3,18; 184,66)	7,62 (3,22; 18,03)	3,18 (0,35; 28,89)
PASI75	24	8,91 (3,18; 24,95)	8,95 (4,59; 17,45)	1,00 (0,29; 3,40)
PASI90	24	9,29 (2,80; 30,75)	11,52 (4,44; 29,93)	0,81 (0,17; 3,73)
PsACR	24	4,05 (2,24; 7,34)	7,03 (4,45; 11,10)	0,58 (0,27; 1,22)
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa				
ACR20	12-16	5,65 (1,76; 18,14)	3,81 (2,41; 6,02)	1,48 (0,42; 5,19)
	24	5,00 (1,55; 16,09)	4,89 (3,07; 7,78)	1,02 (0,29; 3,60)
ACR50	24	4,00 (0,98; 16,38)	5,09 (2,90; 8,94)	0,79 (0,17; 3,58)
ACR70	24	13,70 (0,73; 258,35)	7,62 (3,22; 18,03)	1,80 (0,08; 38,28)
PASI75	24	19,25 (1,77; 209,55)	8,95 (4,59; 17,45)	2,15 (0,18; 25,65)
PASI90	24	6,29 (0,58; 68,43)	11,52 (4,44; 29,93)	0,55 (0,04; 7,13)

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. 20. Porównanie pośrednie, sekukinumab 300 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 300 mg				
ACR20	12-16	38,61 (26,17; 51,06)	30,68 (21,37; 39,99)	7,93 (-7,61; 23,47)
	24	38,69 (26,60; 50,79)	36,54 (27,35; 45,74)	2,15 (-13,04; 17,34)
ACR50	12-16	29,88 (19,34; 40,42)	23,40 (15,69; 31,12)	6,48 (-6,58; 19,54)
	24	27,86 (17,21; 38,51)	29,62 (21,55; 37,70)	-1,76 (-15,13; 11,61)
ACR70	24	18,98 (10,89; 27,07)	21,60 (15,35; 27,84)	-2,62 (-12,84; 7,60)
PASI75	24	57,97 (46,05; 69,90)	46,33 (35,74; 56,92)	11,64 (-4,31; 27,59)
PASI90	24	39,48 (21,89; 57,07)	35,75 (26,77; 44,73)	3,73 (-16,02; 23,48)
PsACR	24	33,41 (20,32; 46,49)	44,57 (35,24; 53,89)	-11,16 (-27,23; 4,91)
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa				
ACR20	12-16	34,20 (13,58; 54,82)	30,68 (21,37; 39,99)	3,52 (-19,10; 26,14)
	24	31,17 (10,60; 51,74)	36,54 (27,35; 45,74)	-5,37 (-27,90; 17,16)
ACR50	24	18,70 (0,90; 36,50)	29,62 (21,55; 37,70)	-10,92 (-30,47; 8,63)
ACR70	24	15,15 (2,20; 28,11)	21,60 (15,35; 27,84)	-6,45 (-20,83; 7,93)
PASI75	24	55,30 (22,86; 87,75)	46,33 (35,74; 56,92)	8,97 (-25,16; 43,10)
PASI90	24	28,03 (-4,41; 60,48)	35,75 (26,77; 44,73)	-7,72 (-41,38; 25,94)

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. 21. Porównanie pośrednie, sekukinumab 300 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 300 mg				
Zmiana wyniku <i>enthesitis</i>	24	-0,80 (-1,49; -0,11)	-0,80 (-1,27; -0,34)	0,00 (-0,83; 0,83)
SF 36-PCS	24	5,30 (2,91; 7,69)	5,90 (4,20; 7,61)	-0,60 (-3,54; 2,34)
HAQ-DI	24	-0,25 (-0,40; -0,10)	-0,31 (-0,41; -0,20)	0,06 (-0,12; 0,24)
Podgrupa pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa				
SF 36-PCS	24	3,91 (-0,10; 7,92)	5,90 (4,20; 7,61)	-1,99 (-6,35; 2,37)
HAQ-DI	24	-0,30 (-0,58; -0,02)	-0,31 (-0,41; -0,20)	0,01 (-0,29; 0,31)

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

2.2.7.2 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. 22 i Tab. 23.

Tab. 22. Porównanie pośrednie, sekukinumab 300 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	0,92 (0,52; 1,61)	1,09 (0,70; 1,70)	0,84 (0,41; 1,73)
Poważne zdarzenia niepożądane	2,53 (0,48; 13,34)	1,81 (0,71; 4,58)	1,40 (0,21; 9,40)
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	0,65 (0,11; 3,95)	2,55 (0,55; 11,79)	0,25 (0,02; 2,69)
Infekcje lub zakażenia	0,93 (0,50; 1,70)	1,16 (0,76; 1,76)	0,80 (0,38; 1,68)
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane			
Infekcje górnych dróg oddechowych	0,54 (0,15; 1,91)	1,86 (0,78; 4,41)	0,29 (0,06; 1,35)
Zapalenie nosogardzieli	0,72 (0,24; 2,15)	1,38 (0,65; 2,95)	0,52 (0,14; 1,98)
Biegunka	0,65 (0,11; 3,95)	1,52 (0,48; 4,80)	0,43 (0,05; 3,59)
Ból głowy	1,77 (0,50; 6,25)	2,81 (0,61; 12,87)	0,63 (0,09; 4,56)
Zapalenie zatok	0,98 (0,06; 15,89)	4,60 (0,58; 36,71)	0,21 (0,01; 6,89)
Zakażenie dróg	0,48 (0,09; 2,68)	0,37 (0,14; 1,02)	1,30 (0,18; 9,27)

Tab. 23. Porównanie pośrednie, sekukinumab 300 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	-2,16 (-15,95; 11,62)	1,95 (-7,62; 11,52)	-4,11 (-20,89; 12,67)
Poważne zdarzenia niepożądane	2,96 (-2,15; 8,07)	3,28 (-1,40; 7,96)	-0,32 (-7,25; 6,61)
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	-1,06 (-5,44; 3,32)	2,19 (-0,82; 5,20)	-3,25 (-8,56; 2,06)
Infekcje lub zakażenia	-1,61 (-14,35; 11,13)	3,52 (-6,52; 13,57)	-5,13 (-21,35; 11,09)
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane			
Infekcje górnych dróg oddechowych	-3,14 (-9,53; 3,24)	4,01 (-1,04; 9,06)	-7,15 (-15,29; 0,99)
Zapalenie nosogardzieli	-2,16 (-9,31; 4,98)	2,54 (-3,10; 8,17)	-4,70 (-13,80; 4,40)
Biegunka	-1,06 (-5,44; 3,32)	1,45 (-2,28; 5,19)	-2,51 (-8,27; 3,25)
Ból głowy	2,92 (-3,43; 9,27)	2,56 (-0,53; 5,65)	0,36 (-6,70; 7,42)
Zapalenie zatok	-0,02 (-2,81; 2,77)	2,56 (0,00; 5,12)	-2,58 (-6,37; 1,21)
Zakażenie dróg	-2,08 (-6,86; 2,70)	-4,05 (-8,63; 0,53)	1,97 (-4,65; 8,59)

2.3 Pacjenci z jednoczesnym ŁZS oraz łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego

2.3.1 Metodyka przeglądu

2.3.1.1 Poprawione strategie przeszukiwania baz danych

W tabelach Tab. 24 oraz Tab. 25 przedstawiono poprawione strategie przeszukiwania bazy PubMed oraz Cochrane Library, wykorzystane w poszukiwaniu prac dotyczących pacjentów ze współwystępującymi ŁZS i łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Tab. 24. Strategia przeszukiwania bazy PubMed - data przeszukiwania: 02.08.2016.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	moderate	339440
#2	severe	739225
#3	#1 OR #2	989936
#4	"Psoriasis"[Mesh]	32552
#5	"Psoriasis"[tw]	38190
#6	"Pso rias es"[tw]	7
#7	"Pustulosis of Palms and Soles"[tw]	0
#8	"Pustulosis Palmaris et Plantaris"[tw]	168
#9	"Palmoplantaris Pustulosis"[tw]	5
#10	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	40743
#11	Arthritis, Psoriatic [Mesh]	4401
#12	Psoriatic Arthritis [tw]	7135
#13	Psoriasis Arthropathica [tw]	71
#14	Psoriasis, Arthritic [tw]	0
#15	Arthritic Psoriasis [tw]	15
#16	Arthritis, Psoriatic [tw]	4412
#17	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	7182
#18	#3 AND #10 AND #17	867
#19	secukinumab [Supplementary Concept]	67
#20	secukinumab [tw]	204
#21	Cosentyx [tw]	11
#22	AIN 457 [tw]	3
#23	AIN457 [tw]	15
#24	AIN-457 [tw]	3
#25	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	206
#26	TNFR-Fc fusion protein [Supplementary Concept]	0

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#27	Etanercept [Mesh]	4667
#28	Etanercept [tw]	6641
#29	TNFR-Fc fusion protein [tw]	19
#30	TNR001 [tw]	2
#31	TNR-001 [tw]	2
#32	TNF receptor type II-IgG fusion protein [tw]	1
#33	recombinant human dimeric TNF receptor type II-IgG fusion protein [tw]	1
#34	Enbrel [tw]	238
#35	Benepali [tw]	3
#36	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35	6697
#37	"Infliximab" [Mesh]	7871
#38	infliximab [tw]	11077
#39	monoclonal antibody cA2 [tw]	19
#40	MAb cA2 [tw]	2
#41	Remicade [tw]	258
#42	Remsima [tw]	36
#43	Infectra [tw]	28
#44	#37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43	11113
#45	Adalimumab [Mesh]	3373
#46	Adalimumab [tw]	5277
#47	D2E7 antibody [tw]	720
#48	Humira [tw]	151
#49	#45 OR #46 OR #47 OR #48	5304
#50	golimumab [Supplementary Concept]	298
#51	golimumab [tw]	617
#52	Simponi [tw]	16
#53	#50 OR #51 OR #52	617
#54	#25 OR #36 OR #44 OR #49 OR #53	17285
#55	#18 AND #54	271

Tab. 25. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library - data przeszukiwania: 02.08.2016.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	2069
#2	Psoriasis	4125
#3	#1 OR #2	4241
#4	MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees	215
#5	Arthritis, Psoriatic	667

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#6	Pso riat ic Arthritis	667
#7	#4 OR #5 OR #6	667
#8	moderate	5 5659
#9	severe	59489
#10	#8 OR #9	94275
#11	#3 AND #7 AND #10	167
#12	secukinumab	150
#13	Cosentyx	1
#14	AIN 457	3
#15	AIN457	35
#16	AIN -457	2
#17	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	156
#18	MeSH descriptor: [Etanercept] explode all trees	384
#19	Etanercept	1170
#20	TNFR-Fc fusion prote in	16
#21	TNR001	5
#22	TNR-001	1
#23	TNF recepto r type II-IgG fusion prote in	2
#24	recombinant human dimeric TNF receptor type II-IgG fusion pro - te in	2
#25	Enbrel	69
#26	Benepali	0
#27	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	1186
#28	MeSH descriptor: [Infliximab] explode all trees	436
#29	Infliximab	1369
#30	monoclonal antibody cA2	25
#31	MAb cA2	4
#32	Remicade	68
#33	Remsima	3
#34	Inlectra	5
#35	#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	1379
#36	MeSH descriptor: [Adalimumab] explode all trees	244
#37	Adalimumab	1104
#38	D2E7 antibody	15
#39	Humira	62
#40	#36 OR #37 OR #38 OR #39	1106
#41	golimumab	294
#42	Simponi	14
#43	#41 OR #42	294
#44	#17 OR #27 OR #35 OR #40 OR #43	3151

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#45	#11 AND #44	97

2.3.1.2 Certolizumab pegol

2.3.1.2.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

Przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia dla badań oceniających zastosowanie certolizumabu pegol w populacji pacjentów z jednoczesnym ŁZS oraz łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zestawiono w Tab. 26. Zidentyfikowane w bazach prace były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem przeglądu. Ocenie poddano jedynie prace opublikowane w językach angielskim i polskim. Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (B.Sz. i T.M.). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Tab. 26. Kryteria włączenia i wykluczenia przyjęte w przeglądzie systematycznym dotyczącym leczenia pacjentów ze współwystępującymi ŁZS i łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego - opracowania pierwotne dla certolizumabu pegol.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • dośrołi pacjenci z ŁZS z występującą jednocześnie łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, z niezadowalającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki; • uwzględnienie w kryteriach włączenia do badania parametrów BSA $\geq 10\%$ i PASI $\geq 10\%$. 	<ul style="list-style-type: none"> • brak wydzielonych wyników dla populacji z jednoczesnym ŁZS i łuszczycą (np. gdy wyniki podano dla całej populacji w badaniu oceniającym łuszczycę, w którym choroby z jednoczesnym ŁZS nie stanowiły wyraźnej większości); • badania dotyczące innych jednostek chorobowych; • badania dotyczące łuszczycy innej niż plackowata; • badania na zdrowych ochotnikach; • brak wyszczególnienia pacjentów z jednoczesnym ŁZS i łuszczycą plackowatą; • badania dotyczące pacjentów z jednoczesnym ŁZS i łuszczycą o nasileniu niższym niż umiarkowana.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
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.	<ul style="list-style-type: none"> • dawka lub schemat i sposób podania certolizumabu pegol niezgodne z zapisami programu lekowego <i>Leczenie tłuszczowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym</i> (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3); • brak informacji o podawanych dawkach; • zbyt krótki okres obserwacji lub leczenia (poniżej 12 tygodni), uniemożliwiający wnioskowanie co do skuteczności leczenia.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź dermatologiczna (PASI75, PASI90, PASI100); • średnia zmiana HAQ-DI (w przypadku wyjściowej wartości HAQ-DI $\geq 0,5$); <ul style="list-style-type: none"> ◦ odsetek pacjentów osiagających istotną klinicznie poprawę w zakresie HAQ-DI. 	<ul style="list-style-type: none"> • wyniki będące efektem modelowania (a nie obserwacji); • wyniki inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • prospektywne badania kliniczne; • analizy post-hoc prospektywnych badań klinicznych; • abstrakty konferencyjne, plakaty konferencyjne itp., których wyniki nie są dostępne w publikacji pełnotekstowej. 	<ul style="list-style-type: none"> • badania retrospektywne; • opisy przypadków (przyjęto, że wszelkie publikacje, w których opisano mniej niż 10 pacjentów, stanowią opisy przypadków); • abstrakty konferencyjne i plakaty, których wyniki są dostępne w publikacjach pełnotekstowych.

BSA - powierzchnia ciała (ang. *Body Surface Area*); ŁZS - tłuszczycowe zapalenie stawów; HAQ-DI - ocena stanu zdrowia wg *Health Assessment Questionnaire Disability Index*; PASI - ocena odpowiedzi *Psoriasis Area and Severity Index*.

2.3.1.2.2 Strategie przeszukiwania baz danych

W tabelach poniżej przedstawiono strategie wykorzystane w poszukiwaniu prac dla certolizumabu pegol stosowanego w populacji pacjentów z jednoczesnym ŁZS i tłuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. W trakcie przeszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie ograniczano przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych to 09.05.2017.

Tab. 27. Strategia przeszukiwania bazy PubMed - data przeszukiwania: 09.05.2017.

Kodyfikacja zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	moderate	359035
#2	severe	773618
#3	#1 OR #2	1038785
#4	"Psoriasis"[Mesh]	33873
#5	"Psoriasis"[tw]	39912
#6	"Psoriasis"[tw]	7
#7	"Pustulosis of Palms and Soles"[tw]	0
#8	"Pustulosis Palmaris et Plantaris"[tw]	168
#9	"Palmoplantaris Pustulosis"[tw]	5
#10	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	42608
#11	Arthritis, Psoriatic [Mesh]	4684
#12	Psoriatic Arthritis [tw]	7644
#13	Psoriasis Arthropathica [tw]	71
#14	Psoriasis, Arthritic [tw]	0
#15	Arthritic Psoriasis [tw]	15
#16	Arthritis, Psoriatic [tw]	4699
#17	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	7691
#18	#3 AND #10 AND #17	948
#19	Certolizumab Pegol [Mesh]	397
#20	Certolizumab Pegol* [tw]	678
#21	Cimzia* [tw]	24
#22	CDP870* [tw]	23
#23	CDP 870 [tw]	15
#24	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	700
#25	#18 AND #24	10

Tab. 28. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library - data przeszukiwania: 09.05.2017.

Kodyfikacja zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	2157
#2	Psoriasis	4646
#3	#1 OR #2	4770
#4	MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees	231
#5	Arthritis, Psoriatic	936
#6	Psoriatic Arthritis	936
#7	#4 OR #5 OR #6	936
#8	moderate	62970

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#9	severe	6 7469
#10	#8 OR #9	10 6661
#11	#3 AND #7 AND #10	238
#12	MeSH descriptor: [Certolizumab Pegol] explode all trees	69
#13	Certolizumab Pegol*	323
#14	Cimzia*	23
#15	CDP870*	14
#16	CDP 870	4
#17	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	325
#18	#11 AND #17	14

Tab. 29. Strategia przeszukiwania bazy Embase - data przeszukiwania: 09.05.2017.

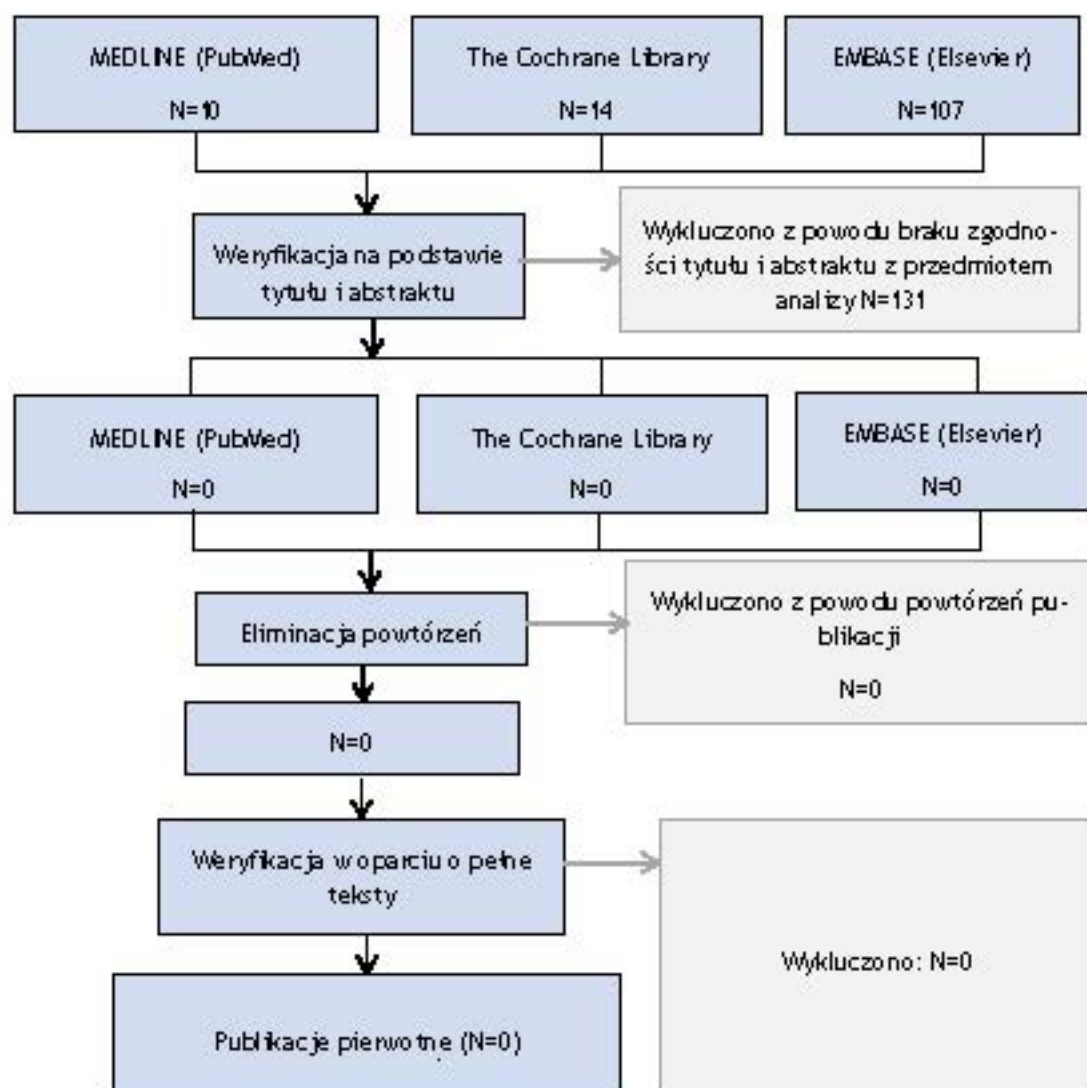
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'psoriasis'/exp OR 'psoriasis'	76 161
#2	'psoriatic arthritis'/exp OR 'psoriatic arthritis'	17 099
#3	'moderate'	494 581
#4	'severe'	1 077 045
#5	#3 OR #4	1 422 048
#6	#1 AND #2 AND #5	2704
#7	'certolizumab'/exp OR 'certolizumab'	4848
#8	#6 AND #7	107

2.3.1.2.3 Wyniki przeglądu

W toku przeszukiwań baz danych 131 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Żadna z prac nie spełniła kryteriów włączenia przyjętych w ramach niniejszego przeglądu (patrz rozdział 2.3.1.2.1).

Diagram przedstawiający proces selekcji badań przedstawiono poniżej.

Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania dla certolizumabu pegol) - diagram PRISMA.



Źródło: Moher 2009

2.3.2 Analiza wyników uzupełniona o abstrakt konferencyjny Thaci 2016

W abstrakcie konferencyjnym Thaci 2016 przedstawiono wyniki dla grupy pacjentów z jednoczesnym ŁZS oraz łuszczycą plackowatą - pacjenci z badania CLEAR. W niniejszym abstrakcie wyniki raportowano dla 52. tygodnia.

Jedynym punktem końcowym, jaki można porównać, jest odpowiedź PASI90 - wyraźnie większy odsetek chorych uzyskał odpowiedź PASI90 w badaniach oceniających sekukinumab niż w badaniu oceniającym infliksymab. Choć brak wyników w zakresie średniej zmiany HAQ-DI, zmiany HAQ-DI dla podgrupy z wyjściowym HAQ-DI $\geq 0,5$, odsetka pacjentów osiągających klinicznie istotną poprawę w zakresie HAQ-DI oraz PASI75 w badaniu oceniającym infliksymab

uniemożliwia porównanie leków, wyniki uzyskane w badaniach oceniających sekukinumab wskazują na bardzo dużą korzyść kliniczną związaną z przyjmowaniem tego leku w grupie pacjentów z ŁZS i współwystępującą łuszczycą plackowatą. PASI100 nie było oceniane w żadnym z badań w 52./62. tygodniu obserwacji - patrz Tab. 30.

Tab. 30. Wyniki dla pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i jednoczesną łuszczycą w stopniu umiarkowanym do ciężkiego uzyskane w 52./62. tygodniu.

Punkt końcowy	Sekukinumab (52. tydzień)			Inflixymab (62. tydzień)
	FIXTURE	BRASURE	CLEAR	Torii 2012
HAQ-DI średnia zmiana	-0,39 (N=45)	-0,44 (N=51)	-0,30 (N=69)	-
HAQ-DI średnia zmiana (w przypadku wyjściowej wartości HAQ-DI $\geq 0,5$) ¹	-0,66 (N=27)	-0,75 (N=28)	-	-
HAQ-DI istotna klinicznie poprawa ²	-	-	39,4% (N=69)	-
PASI75	79%* (N=50)	81%* (N=57)	-	-
PASI90	67%* (N=50)	61%* (N=57)	77,6% (N=69)	40,7% (N=27) ³
PASI100	-	-	-	-

HAQ-DI - ocena stanu zdrowia wg *Health Assessment Questionnaire Disability Index*; PASI - ocena odpowiedzi *Psoriasis Area and Severity Index*.

* wartość odczytana z wykresu przy użyciu programu Web Plot Digitizer; #11 z 27 pacjentów z łuszczycą i współwystępującym ŁZS osiągnęło odpowiedź PASI90 dla całego okresu badania (62 tygodnie).

2.3.3 Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Charakterystykę badań włączonych do przeglądu dotyczącego populacji pacjentów z jednoczesnym ŁZS oraz łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego opracowano na podstawie informacji przedstawionych w analizie weryfikacyjnej oraz analizach wnioskodawcy przedłożonych dla Cosentyxu® (sekukinumab) stosowanego w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0) [Cosentyx 2016].

Do przeglądu włączono następujące badania:

- dla sekukinumabu:
 - FIXTURE;

¹ punkt końcowy służy określeniu poprawy stanu zdrowia u pacjentów z wyjściowo większą niepełnosprawnością spowodowaną chorobą.

² istotna klinicznie poprawa pod względem wartości uzyskanej w kwestionariuszu HAQ-DI jest zdefiniowana jako spadek wartości o co najmniej 0,3.

- o ERASURE;
 - o CLEAR;
- dla etanercept:
 - o PRESTA;
 - o PRISTINE;
- dla infliksymabu:
 - o Torii 2012 (publikacja Torii 2012 zawiera opis długoterminowych wyników dwóch wcześniejszych badań (Torii 2010 i Torii 2011)).

Tab. 31. Charakterystyka badań włączonych dla populacji pacjentów z jednoczesnym ŁZS oraz tłuszczycą plackowatą.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
SekuŃnumab			
<p>CL EAR Źródło finansowania: Novartis Pharma AG</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ badanie wieloośrodkowe (w 134 ośrodkach na świecie); ▪ liczba ramion: 2; ▪ typ badania: RCT, faza IIIb; ▪ randomizacja: tak, ze stratyfikacją ze względu na wagę 1:1, przy zastosowaniu systemu IRT (ang. Interactive Response Technology); ▪ zaślepienie: tak, podwójne, metoda maskowania - do terapii aktywnej w grupie UST dodatkowo podawanie placebo w postaci iniekcji wg schematu podawania SEC; ▪ typ hipotezy: hierarchiczna: superiority SEC vs UST w odniesieniu do PASI 90 w 16 tyg., a następnie w odniesieniu do PASI 75 w 4 tyg. i PASI 90 w 52 tyg.; ▪ okres obserwacji: 52 tyg.: 16 tyg. fazy indukcyjnej + 36 tyg. fazy podtrzymania; ▪ utrzymanie pacjentów w badaniu: dostępna informacja o liczbie pacjentów, którzy zaprzestali leczenia, wraz z podaniem przyczyny; ▪ ocena wskaŃ śmiertelności: 5/5. <p>Intencjonalne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ grupa A: SEC 300 mg podawany w tyg. 0, 1, 2, 3, 4, a następnie co 4 tyg.; ▪ grupa B: UST 45 mg lub 90 mg (odpowiednio dla chorob o wadze ≤100 kg i >100 kg), podawany w tyg. 1, 4, a następnie co 12 tyg. od tyg. 16 do 40. 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ osoby dorosłe (wieka 18 r.ż.) ze zdiagnozowaną tłuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego; ▪ diagnoza choroby min. 6 mies. przed randomizacją; ▪ wcześniej zastosowane leczenie miejscowe, fototerapia i/lub leczenie systemowe skutkujące niewystarczającą kontrolą choroby. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ inna niż plackowata (zwykła) forma łuszczycy; ▪ łuszczycy indukowanej lekami; ▪ wcześniejsze stosowanie SEC, UST lub innych leków biologicznych przeciwko IL-17 lub IL12/23; ▪ stosowanie badań produktów leczniczych w przedziale 4 tyg. (lub 5 okresów półtrwania) przed randomizacją; ▪ osoby w ciąży, w okresie laktacji lub w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcyjnych (w trakcie trwania badania oraz 16 tyg. po jego zakończeniu); ▪ choroba układu odpornościowego, która może wpłynąć na ocenę terapii; ▪ choroba współistniejąca, która w opirni badaniu może prowadzić do osłabienia odporności i powodując niedopuszczalnie wysokie ryzyko w przypadku przyjmowania terapii immunomodulującej; ▪ niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (SBP ≥160 mm Hg i/lub DBP ≥95 mm Hg), zastójowe niewydolności serca (III-IV wskaŃ NYHA); ▪ poziom kreatyniny surowiczej >2,0 mg/dL; 	<p>Reviewy rządowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ osiągnięcie PASI 90 w 16 tyg. <p>Pozostałe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ osiągnięcie PASI 100 w 16 tyg.; ▪ osiągnięcie PASI 75 w 4 tyg. i PASI 90 w 52 tyg.; ▪ ocena nasilenia choroby wg mIGA; ▪ objawy choroby; ▪ jakości życia (DLQI, EQ-5D, WPAI, HAQ-DI); ▪ ocena bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ WEC < 2 500/μl, FLT < 100 000/μl, neutrofile < 1 500/μl lub hemoglobina < 8,5 g/dl; ▪ infekcja ogólnoustrojowa w przedziale 2 tyg. przed randomizacją; ▪ gruźlica, zakażenie wirusem HIV, HBV, HCV; ▪ choroba limfoproliferacyjna lub nowotwory złośliwe w przedziale 5 lat przed przystąpieniem do badania; ▪ ciężka lub niekontrolowana choroba, która w opinii badacza może zwiększać ryzyko dla pacjenta; ▪ nieumiejętność lub niechęć poddawania się wielokrotnym wero-punkcjom; ▪ schorzenie fizyczne lub psychiczne, które w opinii badacza może przyczynić się do niestosowania się do protokołu badania; ▪ nadużywanie alkoholu lub narkotyków w przedziale 6 miesięcy przed randomizacją; ▪ ciężkie zastosowanie żywej szczepionki w ciągu 6 tyg. przed randomizacją lub w trakcie trwania badania; ▪ niechęć zmniejszenia ekspozycji na promieniowanie UV. <p>▪ Liczba pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wszyscy pacjenci poddani randomizacji: 676; ▪ grupa A: 337, w tym 69 pacjentów miało jednoczesnie 425 oraz busz-czyz plakowatą; ▪ grupa B: 339, w tym 54 pacjentów miało jednoczesnie 425 oraz busz-czyz plakowatą; ▪ bezpieczeństwo przebadano u 671 pacjentów. <p>Dane demograficzne (zamię sekul numbu):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ średni wiek pacjentów w latach (SD): 45,2 (13,96); ▪ odsetek mężczyzn: 68%; ▪ średni wynik wskaźnika IAS1 (SD): 21,67 (8,50); ▪ odsetek pacjentów z 425: 20,5%; 	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>ERASURE Źródło finansowania: Novartis Pharmaceuticals</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ badanie wielośrodkowe (w 88 ośrodkach na świecie); ▪ fazba III; randomizacja: tak, ze stratyfikacją ze względu na wagę, 1:1:1, przy zastosowaniu systemu IRT; ▪ zaślepienie: tak, podwójne. Pacjenci w grupie FLC podawali FLC w postaci iniekcji wg schematu leczenia SEC. Każda grupa otrzymywała po dwie iniekcje. W grupie A pacjenci otrzymywali po dwie iniekcje SEC 150 mg, w grupie B 1 iniekcję SEC 150 mg i 1 iniekcję FLC, a w grupie C po 2 iniekcje FLC; ▪ typ hipotezy: hierarchiczna: superiority SEC vs FLC w odniesieniu do FAS175 i mKGA 0/1 w 12 tyg.; ▪ okres obserwacji: 1-4 tyg. - screening, 12 tyg. - faza indukcyjna, 40 tyg. - faza podtrzymania, 8 tyg. - okres follow up; ▪ utrata pacjentów z badania: dostępna informacja o liczbie pacjentów, którzy zaprzestali leczenia, wraz z podaniem przyczyny; ▪ ocena wskaźnika: 5/5. <p>Interwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ grupa A: SEC 300 mg podawany w tyg. 0, 1, 2, 3, 4, a następnie co 4 tyg. do 48 tyg.; ▪ grupa B: SEC 150 mg podawany w tyg. 0, 1, 2, 3, 4, a następnie co 4 tyg. do 48 tyg.; ▪ Grupa C: FLC podawany w tyg. 0, 1, 2, 3, 4, a następnie co 4 tyg. do 12 tyg. 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ osoby dorosłe (wiek ≥ 18 r.ż.) ze zdiagnozowaną łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego; ▪ diagnoza choroby min. 6 mies. przed randomizacją; ▪ wcześniej zastosowane leczenie miejscowe (fototerapia, lecze nie systemowe, lub kombinacja powyższych terapii), podczas którego niewystąpiła objawów wtórnych kontrolowano objawy choroby; ▪ ocena wskaźnika FAS12: 12; ▪ wynik wskaźnika mKGA: 3 (umiarkowany stopień choroby) lub 4 (ciężkie nasilenie); ▪ wartość oceny ESR ≤ 10%. <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zdiagnozowany rodzaj łuszczycy inny niż plackowata; ▪ stosowanie SEC lub innego leczenia biologicznego przeciwko receptorom IL-17 i IL-17 przed kwalifikacją do badania; ▪ iniekcja ogólnoustrojowa w przedziale 2 tyg. przed randomizacją, gruźlica, zakażenie wirusem HIV, HBV, HCV lub inne zakażenie powodujące niedobór odporności. <p>Liczba pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wszyscy pacjenci poddani randomizacji: 738; ▪ grupa A: 245; ▪ grupa B: 245; ▪ grupa C: 248. ▪ 171 pacjentów z 738 miało jednocześnie ł25 oraz łuszczycę plackowatą. <p>Dane demograficzne (na tę sekul numabu):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ średni wiek pacjentów w latach (SD): 44,9 (13,5); ▪ odsetek mężczyzn: 69%; ▪ średni wynik wskaźnika FAS1 (SD): 22,5 (9,2); ▪ odsetek pacjentów z ł25: 23,3%. 	<p>Re wizje rządowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ osiągnięcie FAS175 w 12 tyg.; ▪ osiągnięcie mKGA 0 lub 1 w 12 tyg. <p>Pozostałe (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ osiągnięcie FAS190 oraz FAS100; ▪ objawy choroby; ▪ jakości życia (DQI, H Q-DI); ▪ bezpieczeństwo.

Bada nie	Metodyka	Popula cja	Punkty końcowe
	<p>po okresie 12 tyg. pacjenci przyjmujący FLC poddani zostali porównanej randomizacji 1:1 do grup SEC 300 mg lub 150 mg (dotyczy pacjentów, którzy nie spełnili wymierionych kryteriów osiągnięcia FAS175 lub więcej w 12 tyg.). Chorzy, którzy poddani zostali dwukrotnej randomizacji nie zostali uwzględnieni w analizie skuteczności.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ośsetek pacjentów stosujących wcześniej terapię lekami biologicznymi: 28,6% 	
<p>FIGURE Źródło 4 na stronie: Novartis Pharmaceuticals</p>	<ul style="list-style-type: none"> bada nie wieloośrodkowe (w 231 ośrodkach na świecie); liczba na miort 4; typ bada nie RCT, faza III; randomizacja: tak, ze stratyfikacją ze względu na wagę, 1:1:1:1, przy zastosowaniu systemu IRT; zaślepienie: tak, podwójne. Pacjentom w grupie FLC podawano FLC w postaci iniekcji wg schematu podawania SEC. Każda grupa otrzymywała po dwie iniekcje. W grupie A pacjenci otrzymywali po 21 iniekcje SEC 150 mg, w grupie B 1 iniekcję SEC 150 mg i 1 iniekcję FLC, a w grupie C po 2 iniekcje FLC. W grupie ETA pacjenci otrzymywali po 1 iniekcję ETA oraz FLC. Dodatkowo w badaniu zastosowano podwójne pozorowanie (np. double-dummy); typ hipotezy: hierarchiczna: superiority SEC nad ETA i FLC i non-inferiority SEC vs ETA. Tylko w przypadku ETA w pierwszej kolejności bada no hipotezę superiority, następnie non-inferiority; okres obserwacji: 52 tyg.: 1-4 tyg. screening, 12 tyg. faza indukacji, 40 tyg. faza podtrzymania, 8 tyg. okres follow-up; utrata pacjentów z bada nia: dostępna informacja o liczbie pacjentów, którzy zaprzestali leczenia, wraz z podaniem przyczyny; ocena wskaśki śmiertelności: 5/5. 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> osoby dorosłe (wiek 18 r.ż.) ze zdiagnozowaną łuszczycą płakowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego; diagnoza choroby min. 6 mies. przed randomizacją; wcześniej zastosowane leczenie miejscowe (fototerapia, lecze nie systemowe, lub kombinacja powyższych terapii), podczas którego niewystąpiło objawów choroby; ocena wskaśki FAS12: 12; wynik wskaśki mGA: 3 (umiarkowany stopień choroby) lub 4 (ciężkie nasilenie); wartości oceny EISA z 10%. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdiagnozowany rodzaj łuszczycy inny niż plakowata; stosowanie SEC lub innego leczenia biologicznego przed włączeniem IL-17i IL-17 przed kwalifikacją do bada nia; stosowanie ETA przed kwalifikacją do bada nia. <p>Liczba pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> wszyscy pacjenci poddani randomizacji: 1306; grupa A: 327; grupa B: 327; grupa C: 326; grupa D: 326; 192 pacjentów z 1306 miało jednocześnie t25 oraz łuszczycę plakowatą. <p>Dane demograficzne (na mę i sekundarny):</p> <ul style="list-style-type: none"> średni wiek pacjentów w latach (SD): 44,5 (13,2); ośsetek mężczyzn: 68,5%; 	<p>Rewerso rządowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> osiągnięcie FAS175 w 12 tyg. w porównaniu SEC vs FLC; osiągnięcie mGA 0 lub 1; w 12 tyg. w porównaniu SEC vs FLC; <p>Pozostałe:</p> <ul style="list-style-type: none"> osiągnięcie FAS150 w 12 tyg.; osiągnięcie FAS175 w 12 tyg. w porównaniu SEC vs ETA; FAS150, FAS1100; objawy choroby; jałkośzybia (DQI, HAQ-DI) bezpieczeństwo.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> grupa A: SEC300 mg podawany w tyg. 0, 1, 2, 3, 4, a następnie po 4 tyg. do 48 tyg. + FLC; grupa B: SEC 150 mg podawany w tyg. 0, 1, 2, 3, 4, a następnie po 4 tyg. do 48 tyg. + FLC; grupa C: ETA 50 mg podawany 2 razy w tyg. do 12 tyg., a następnie 1 raz w tyg. do 51 tyg. + FLC; grupa D: FLC podawane w schemacie odpowiadającym ETA i SEC. 	<ul style="list-style-type: none"> średni wynik wskaźnika FAS1 (SD): 23,9 (9,9); odsetek pacjentów z ZS: 15,3%; odsetek pacjentów stosujących wcześniej terapię lekami biologicznymi: 11,6%. 	
Etanercept			
<p>FASTHE Źródło finansowania: Pfizer</p>	<ul style="list-style-type: none"> badanie wieloośrodkowe; liczba mierni: 2; typ badania RCT; randomizacja: tak, brak opisu metody; zaślepienie: tak, podwójne, brak opisu metody; typ hipotezy: hierarchiczna: superiority ETA 100 vs ETA 50 w odniesieniu do FAS1 75 po 24. tyg. leczenia; okres obserwacji: 12 tyg. faza indukcyjna + 12 tyg. faza open-label; utrata pacjentów z badania: dostępna informacja o liczbie pacjentów, którzy zaprzestali leczenia, wraz z podaniem przyczyn; ocena wskaźnika: 3/5. <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> grupa A: ETA 50 mg podawany raz w tygodniu; grupa B: ETA 50 mg podawany 2x w tygodniu. W II etapie (faza open-label) ETA w dawce 50 mg stosowany 1x w tyg. 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; stabilna łuszczyca płaskowata; zajęcie ≥ 10% powierzchni ciała przez zmiany chorobowe lub ≥ 10 pkt. wskaźnika FAS1; brak odpowiedzi, nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania klasycznego leczenia ogólnoustrojowego (tj. metotreksat, cyklosporyna, FIMA). <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> inne schorzenia skóry, które mogłyby zaburzyć ocenę działania badanych interwencji; schorzenia reumatologiczne takie jak reumatoidalne zapalenie stawów, tocznia rumieniowata układowa, układowe zapalenie naczyń, twardzina; powiązane choroby współistniejące; 	<p>Rezerwa rządowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów z FAS175 po 24 tyg. leczenia; <p>Pozostałe (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie: FAS150, 90, 100; ocena nasilenia objawów choroby: PGA; jałokożycie (DLQI); bezpieczeństwo.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ stosowanie fototerapii F UVA lub UVB, opalanie lub stosowanie innych terapii z zakresu promieniowania słonecznym czy UV, stosowanie miejscowej witaminy A lub miejscowych inhibitorów kalcyneuryny, kortykosteroidów podawanych doustnie, dożylnie, dostawowo, podskórnie, miejscowych preparatów doustnych, cyklosporyny i innych ogólnoustrojowych preparatów przeciwnowotworowych (z wykluczeniem MTX i azytretyny w stałych dawkach) w ciągu 4 tyg. przed przystąpieniem do badania; ▪ wcześniejsze stosowanie inhibitorów THF lub innych leków biologicznych; ▪ stosowanie preparatów miejscowych w ciągu 2 tyg. przed badaniem. <p>Liczba pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wszyscy pacjenci poddani randomizacji: 273; ▪ grupa A: 137; ▪ grupa B: 136; ▪ 84 pacjentów z 270 poddanych w badaniu nie miało jednostronne łZS oraz uszkodzoną płytkówkę. <p>Dane demograficzne:</p> <p>Eta neraz pt 50</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ średni wiek pacjentów w latach (SD): 46,9 (12,7); ▪ odsetek mężczyzn: 73,7%; ▪ średni wynik wskaźnika EASI (SD): 20,9 (9,4); ▪ odsetek pacjentów z łZS: 28,5%; ▪ odsetek pacjentów stosujących wcześniej terapię lekami biologicznymi: bd. <p>Eta neraz pt 100</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ średni wiek pacjentów w latach (SD): 44,0 (12,7); ▪ odsetek mężczyzn: 65,4%; ▪ średni wynik wskaźnika EASI (SD): 21,4 (9,4); ▪ odsetek pacjentów z łZS: 33,1%; ▪ odsetek pacjentów stosujących wcześniej terapię lekami biologicznymi: bd. 	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>PRESTA Źródło finansowania: Pfizer</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ badanie wielośrodkowe; ▪ liczba ramiort 2; ▪ typ badania RCT; ▪ randomizacja: tak, brak opisanej metody randomizacji; ▪ zaślepienie: tak, podwójne, przewidziana metoda zaślepienia; ▪ typ hipotezy: nierówności: superiority ETA 50 vs ETA 100 w odniesieniu objawów skórnych w 12. tyg. leczenia oraz hipoteza: non-inferiority w przypadku objawów ze strony stawów; ▪ okres obserwacji: 12 tyg. faza podwójnego zaślepienia + 12 tyg. faza otwarta + 2 tygodnie obserwacji po zakończeniu leczenia; ▪ utrata pacjentów w badaniu: dostępna informacja o liczbie pacjentów, którzy zaprzestali leczenia, wraz z podaniem przyczyny; ▪ ocena wskaźnika: 4/5. <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ grupa A: ETA 50 mg podawany 2x w tygodniu. W II etapie (faza open label) ETA w dawce 50 mg stosowany 1 x w tyg; ▪ grupa B: ETA 50 mg podawany raz w tygodniu). 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 18 lat; ▪ aktywna, ale klinicznie stabilna łuszczyca płaskowata w stopniu umiarkowanym do ciężkiego, obejmująca co najmniej 10% powierzchni ciała; ▪ aktywne łuszczykowe zapalenie stawów, zdefiniowane jako co najmniej dwa obrzęki stawów, co najmniej dwa bolesne stawy lub bóle stawów (w tym stawów osiowych) przez co najmniej trzy miesiące przed włączeniem do badania; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ciężkie choroby współistniejące; ▪ stosowanie wszystkich form terapii światłem ultravioletowym, promieniami laserowymi lub promieniowaniem ultravioletowym A w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem leczenia oraz promieniowaniem ultravioletowym B w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem badania; ▪ stosowanie leczniczego opalania po wizycie przesiewowej do 24. tygodnia badania; ▪ stosowanie systematycznego leczenia łuszczywy, cyklosporyny lub leków przeciwrzeczowych modyfikujących przebieg choroby w ciągu 28 dni przed rozpoczęciem badania; ▪ wcześniejsze stosowanie inhibitorów TNF-α, w tym etanerceptu. <p>Liczba pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wszyscy pacjenci poddani randomizacji: 752; ▪ grupa A: 379; ▪ grupa B: 373. <p>Dane demograficzne (ramię kontrolne):</p> <p>Etanercept 100:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ średni wiek pacjentów w latach (SD): 46 (11); ▪ odsetek mężczyzn: 64%; ▪ średni wynik wskaźnika PASI (SD): 20 (11); ▪ odsetek pacjentów ≥ 25: 100%; 	<p>Rewersje rządowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ odsetek uczestników, którzy osiągnęli "jasne" lub "prawie jasne" wyniki lekarskiej oceny łuszczywy w 12 tygodniu; <p>Pozostałe (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ odpowiedź na laseroterapię: PASI75, 90; ▪ ACR20/50/70 w tygodniu 12. i 24.; ▪ jakość życia (HAQ-DI); ▪ ustąpienie dactylitis; ▪ ustąpienie enthesitis; ▪ bezpieczeństwo.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ odsetek pacjentów stosujących wazelinę terapeutyczną lekami biologicznymi: bd. Etanercept 50: <ul style="list-style-type: none"> ▪ średni wiek pacjentów w latach (SD): 47 (11); ▪ odsetek mężczyzn 62%; ▪ średni wynik wskaźnika PASI (SD): 19 (10); ▪ odsetek pacjentów >25: 100%; ▪ odsetek pacjentów stosujących wazelinę terapeutyczną lekami biologicznymi: bd. 	
Inflixymab			
Torii 2010 Źródło finansowania: Mitsubishi Tanabe Pharma	<ul style="list-style-type: none"> ▪ badanie wieloośrodkowe (28 ośrodków); ▪ liczba rekrutacji 2; ▪ typ badania RCT; ▪ randomizacja: tak, metoda dynamicznej alokacji; ▪ zaślepienie: tak, podwójne, przewidziana metoda zaślepienia; ▪ typ hipotezy: hierarchiczna: superiority INF vs FLC w odniesieniu do PASI 75 po 10. tyg. leczenia; ▪ okres obserwacji: 14 tyg. faza indukcji + 48 tyg. faza podtrzymania; ▪ utrata pacjentów z badania: dostępna informacja o liczbie pacjentów, którzy zaprzestali leczenia, wraz z podaniem przyczyny; ▪ ocena wskaźnika bezpieczeństwa: 5/5. Interwencja: <ul style="list-style-type: none"> ▪ grupa A: INF dawka 5 mg/kg masy ciała podawana w fazie indukcji w tyg.: 0., 2., 6., a następnie podawana co 8 tyg. do tygodnia 62.; ▪ grupa B: FLC podawane w tygodniach 0., 2., 6. i 14., następnie pacjenci z grupy 1A w tygodniach 16., 18., 22. otrzymywali INF w dawce 5 mg/kg, a następnie otrzymywali INF co 8 tygodni do tygodnia 46. 	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> ▪ dorośli pacjenci z łuszczyką wstępującą do ciężkiego, zdiagnozowaną >6 mies. przed randomizacją; ▪ kandydat do fototerapii lub terapii ogólnoustrojowej; ▪ >12 pkt. wskaźnika PASI; ▪ zajęcie >10% powierzchni ciała przez zmianę chorobową. Kryteria wykluczenia: <ul style="list-style-type: none"> ▪ poważne infekcje, choroby limfoproliferacyjne oraz aktywna gruźlica w wywiadzie. Liczba pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> ▪ wszyscy pacjenci poddani randomizacji: 54; ▪ grupa A: 35; ▪ grupa B: 19. Dane demograficzne (ranitę i inflixymab): <ul style="list-style-type: none"> ▪ średni wiek pacjentów w latach (SD): 46,9 (13,0); ▪ odsetek mężczyzn 62,9%; ▪ średni wynik wskaźnika PASI (SD): 31,9 (12,8); ▪ odsetek pacjentów >25: 28,6%; ▪ odsetek pacjentów stosujących wazelinę terapeutyczną lekami biologicznymi: bd. 	Rezultaty rządowe: <ul style="list-style-type: none"> ▪ odsetek pacjentów z PASI75 po 10 tyg. leczenia; Pozostałe (wybrane): <ul style="list-style-type: none"> ▪ odpowiedź na leczenie: PASI50, 50; ▪ ocena nasilenia objawów choroby: PGA, KAPSI; ▪ jakość życia (DQI); ▪ ból (VAS); ▪ bezpieczeństwo.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>BSA - powierzchnia ciała zajęta przez zmiany chorobowe (<i>Body Surface Area</i>); DBP - rozkurzowe ciśnienie krwi (<i>Diastolic Blood Pressure</i>); DLQI - wskaźnik wpływu doległości skórnych na jakość życia (<i>Dermatology Life Quality Index</i>); EQ-5D - kwestionariusz EuroQol 5D (<i>EuroQol 5D health questionnaire</i>); ETA - etanercept; HBV - wirus zapalenia wątroby typu B (<i>Hepatitis B Virus</i>); HCV - wirus zapalenia wątroby typu C (<i>Hepatitis C Virus</i>); HIV - ludzki wirus niedoboru odporności (<i>Human immunodeficiency virus</i>); HAQ-DI - ocena stanu zdrowia wg <i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i>; IHF - infekcja; mIGA - zmodyfikowana globalna ocena badacza (<i>Investigator's Global Assessment modified 2011</i>); NAI5I - wskaźnik ciężkości przebiegu łuszczyca paznokci (<i>Nail Psoriasis Severity Index</i>); PASI - wskaźnik rozległości i nasilenia zmian skórnych w łuszczycy (<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>); PGA - ogólna ocena stanu pacjenta (<i>Physician's Global Assessment</i>); PLC - płytki krwi (<i>platelets</i>); SBP - skurczowe ciśnienie krwi (<i>Systolic Blood Pressure</i>); SEC - seluknema b; TNF - czynnik martwiczy nowotworów (<i>Tumour Necrosis Factor</i>); UST - ustekinumab; WBC - leukocyty (<i>White Blood Cells</i>); WPAI - <i>Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire</i>.</p>			

3 Analiza ekonomiczna

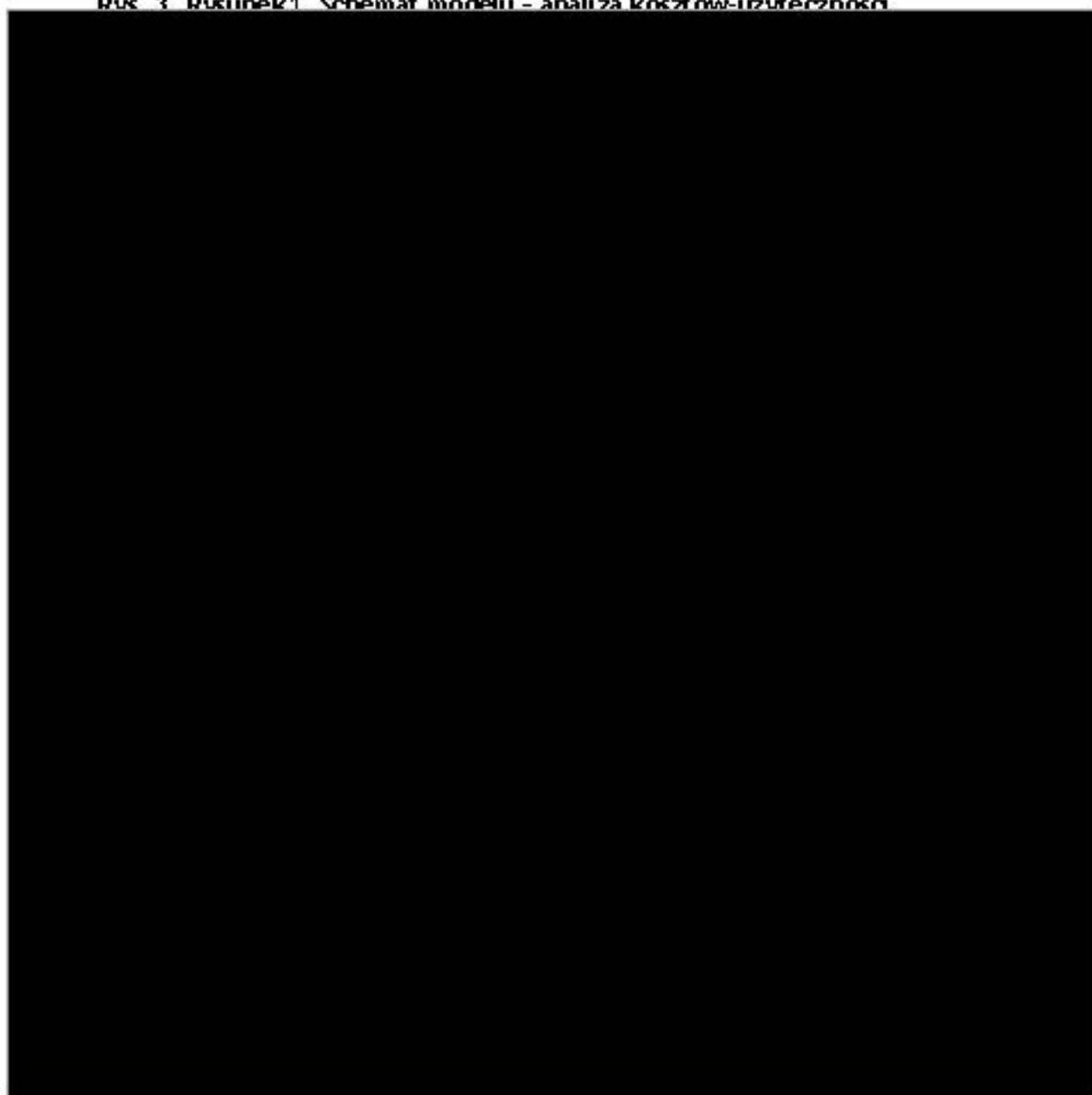
3.1 Analiza użyteczności kosztów

3.1.1 Dane wejściowe

W związku z uwzględnieniem kosztów opieki standardowej oraz zmian we wnioskowanym programie lekowym zmianie uległy parametry wejściowe analizy oraz struktura modelu. W tabelach i na rysunkach poniżej opisano zmiany (tytuł tabeli lub rysunku odsyła do numeru tabeli/rysunku w oryginalnym dokumencie).

3.1.1.1 Struktura modelu

Rys. 3. Rysunek 1. Schemat modelu - analiza kosztów-użyteczności



Strukturę modelu zmieniono tak, by w jak największym stopniu odpowiadała zapisom uzgodnionego programu lekowego. Do najważniejszych zmian w zapisach programu lekowego, wpływających na strukturę modelu, należą zmiany czasu leczenia i warunków zakończenia udziału w programie:

- czas leczenia w programie wydłużono do 18 miesięcy, co modelowane jest poprzez dodanie kolejnych stanów z odpowiedzią na leczenie (razem leczenie może trwać przez 4 stany związane z indukcją oraz 14 stanów związanych z odpowiedzią na leczenie);
- ocena odpowiedzi – po 4 miesiącach ocena dotyczy spadku aktywności choroby o co najmniej 30%, a po 7 miesiącach 50%, mierzonych wg kryteriów PsARC. Alternatywnie możliwa jest ocena poprzez wskaźnik DAS28 lub DAS. Ze względu na dostępność danych oraz kierując się wynikami ankiety skierowanej do ekspertów (ankieta złożona wraz oryginalną dokumentacją), a także podejściem zakładającym wprowadzenie jedynie minimalnych, absolutnie niezbędnych zmian do modelu, ocena odpowiedzi modelowana jest poprzez PsARC po 4 miesiącach (120 dni), a następnie poprzez ACR50 (przy kolejnych wizytach monitorujących). W analizie wrażliwości testowano wartości pochodzące z ankiety;
- założono, że wszyscy pacjenci z odpowiedzią PsARC po 4 miesiącach podlegają ocenie w 7 miesiącu i 13 miesiącu (po 210 oraz po 210+180 dniach leczenia). Brak niskiej aktywności choroby w 7 miesiącu traktowany jest jako utrata odpowiedzi, która powoduje wykluczenie z programu pacjenta po 13 miesiącach leczenia w przypadku ponownego stwierdzenia braku niskiej aktywności choroby (ale jednocześnie w związku z brakiem zróżnicowania wartości użyteczności między odpowiedzią a remisją pacjenci utrzymują wartość użyteczności charakterystyczną dla odpowiedzi). Ze względu na założony w programie maksymalny czas leczenia przy pierwszym podaniu leku nie uwzględniono kolejnych ocen (następna ocena nastąpiłaby około 19 miesiąca leczenia);
- wartość parametru związanego z „prawdopodobieństwem przerwania leczenia z powodu uzyskania małej aktywności choroby” oszacowano na podstawie ACR50 skorygowanego o wartość prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi PsARC, co omówiono w rozdziale 2.3.3 Analizy ekonomicznej. Postępowanie takie wynika z założenia, będącego konsekwencją zapisów programu lekowego, że niska aktywność choroby może wystąpić jedynie u pacjentów, u których wcześniej stwierdzono odpowiedź, a więc, że udział pacjentów z niską odpowiedzią będzie wyższy wśród pacjentów z wcześniejszą odpowiedzią niż w populacji ogólnej, której dotyczą dane ACR50 pochodzące z badania;
- pomimo przesunięcia momentu oceny wartości parametrów warunkujących przejścia pomiędzy stanami pozostają bez zmian (odpowieź ACR 50 w 24 i 52 tygodniu w badaniu FUTURE 2 jest taka sama);
- usunięto stany lub możliwości przejść pomiędzy stanami:
 - o „remisja” - w zmienionym programie lekowym brak kryterium związanego z przerwaniem leczenia w związku z niską aktywnością choroby (utrzymującą się przez 6 miesięcy);

- o w związku z usunięciem stanu „remisja” w leczeniu standardowym liczbę stanów związanych z odpowiedzią zredukowano do 1. Usunięto również stan związany z odpowiedzią bez leczenia standardowego;
- o "odsetek chorych tracących odpowiedź pomiędzy 2 kolejnymi wizytami monitorującymi" - program zakłada, że przerwanie leczenia może nastąpić w ściśle określonych momentach po rozpoczęciu leczenia (po 120 i 210 dniach, a następnie co 180 dni). Dane z badania FUTURE 2 (a także innych źródeł wymienionych w analizie ekonomicznej) wskazują, że pacjenci przyjmujący sekukinumab raczej zyskują, a nie tracą, odpowiedź wraz z wydłużeniem czasu leczenia.

3.1.1.2 Koszty leczenia standardowego

Mając na uwadze uwagi Analityków 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 (51,6%) oraz sterydy (17,9%) 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 współłączenia, mając na uwadze nierzadką odporność, znikomy udział 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 w przeliczeniu na cykl (4 tygodnie) to 2,73 PLN/tydzień 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/tydzień (mg)	Koszt za 4 tygodnie (mg)	Odsetek kosztujących	Koszt na cykl	komentarz
MTX	70	0,0423	51,6%	1,83 PLN	Średnia dawka 10-25 mg/tydzień.
IS	140	0,0479	17,9%	1,20 PLN	Średnia dawka 5 mg/dobę
LEF	420	0,1912	51,6%	41,44 PLN	Średnia dawka 15 mg/dobę
SUL	56000	0,0010	51,6%	28,56 PLN	Średnia dawka 2000 mg/dobę

Lek	Dawka /cykl (mg)	Koszt za 5mg	Odsetek stosujących	Koszt na cykl	komentarz
MTX+IS				2,73 PLN	Najbardziej prawdopodobny koszt leczenia standardowego (zgodnie z wytycznymi i badaniami klinicznymi).
LEF+IS				42,64 PLN	Koszt wykorzystany w analizie wrażliwości
SUL+IS				29,76 PLN	Koszt nie wykorzystywany (niższy od kosztu leczenia LEF+IS)
LEF+IS(max)			100%	81,48 PLN	hipotetyczny maksymalny koszt terapii standardowej

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

3.1.1.3 Zestawienie parametrów - analiza podstawowa

Wartości parametrów nie zmieniły się, jednak ze względu na zmianę znaczenia niektórych z nich zostały one przytoczone w Tab. 33, wraz z odpowiadającym znaczeniem w analizie oryginalnej i modelu, a także odwołaniem do rozdziałów Analizy ekonomicznej. Dodano również do zestawienia koszty leczenia standardowego.

Tab. 33. Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji wykorzystanych w analizie podstawowej.

Analiza oryginalna	Zmiana programu lekowego	Wartość	Źródło
dyskontowanie			
dyskontowanie efektów	brak zmian	3,5%	rozdział 1.3
dyskontowanie kosztów	brak zmian	5,0%	
demografia			
wiek chorego	brak zmian	49	rozdział 1.3
skuteczność leczenia/parametry kliniczne			
odsetek chorych z brakiem odpowiedzi po leczeniu indukującym - SEK	brak zmian	37,0%	rozdział 2.3.1
odsetek chorych z brakiem odpowiedzi po leczeniu reindukującym - SEK	brak zmian	37,0%	rozdział 2.3.2
odsetek chorych z brakiem odpowiedzi po leczeniu indukującym - PLC	brak zmian	70,4%	rozdział 2.3.7
odsetek chorych tracących odpowiedź pomiędzy 2 kolejnymi wizytami monitorującymi	usunięte z modelu	0,0%	rozdział 2.3.5

Analiza oryginalna	Zmiana programu lekowego	Wartość	Źródło
odsetek pacjentów z niską aktywnością choroby utrzymującą się przez 6 miesięcy pośród chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukujące	odsetek pacjentów z niską aktywnością choroby w 13 miesiącu od rozpoczęcia leczenia (7 miesięcy+180 dni), pośród chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukujące	43,3%	rozdział 2.3.3
odsetek chorych przerywających leczenie z innych powodów - rocznie/na cykl	brak zmian	16,5%/1,4%	rozdział 2.3.6
nawrót choroby po przerwaniu leczenia sekukinumabem - odsetek chorych na cykl	nawrót choroby wśród pacjentów nieleczonych sekukinumabem	13,2%	rozdział 2.3.4
zmiana HAQ u pacjentów bez leczenia biologicznego	brak zmian	0,077	aneks 8
prawdopodobieństwo zgonu w populacji tZS w stosunku do populacji ogólnej - mężczyźni	brak zmian	1,36	rozdział 2.3.8
prawdopodobieństwo zgonu w populacji tZS w stosunku do populacji ogólnej - kobiety	brak zmian	1,36	rozdział 2.3.8
chorzy z tłuszczycą obejmującą co najmniej 3% ciała - średnia	brak zmian	42,4%	rozdział 2.4
Użyteczności			
sekukinumab (odpowiedź PsARC)	brak zmian	0,689	rozdział 2.3.8 i aneks 8
sekukinumab (brak odpowiedzi PsARC)		0,566	
leczenie konwencjonalne (odpowiedź PsARC)		0,587	
leczenie konwencjonalne (brak odpowiedzi PsARC)		0,556	
dekrement związany z brakiem leczenia biologicznego		-0,0017	aneks 8


Analiza oryginalna	Zmiana programu lekowego	Wartość	Źródło
Koszt leczenia			
			rozdział 1.7
koszt podania leczenia: <ul style="list-style-type: none"> ▪ pierwsze podanie ▪ kolejne podania 		pięć nwsze podanie 104,00 PLN (w trybie ambulatoryjnym), kolejne we własnym zakresie, niegenerujące dodatkowych kosztów	rozdział 2.5.1.2
koszt kwalifikacji do programu		325,00 PLN	rozdział 2.5.1.1
koszt monitorowania w programie ŁZS - rocznie/na cykl		748,80 PLN/57,60 PLN	rozdział 2.5.1.3
koszt monitorowania pacjentów nieleczonych lekami biologicznymi - rocznie/na cykl		254,80 PLN/19,60 PLN	rozdział 2.5.2
koszt hospitalizacji z powodu ŁZS		3339,88 PLN	rozdział 2.5.3
koszt nieuwzględniony	koszt leczenia standardowego	2,73 PLN	rozdział 3.1.3 niniejszego uzupełnienia
Inne			
częstość hospitalizacji w grupie sekukinumabu	brak zmian	raz na 4 lata	rozdział 2.5.3
częstość hospitalizacji w grupie placebo		raz na 1,5 roku	


3.1.1.4 Analiza wrażliwości


3.1.1.4.1 Analiza jednoczynnikowa

Mając na uwadze opinie Analityków Agencji poszerzono analizę wrażliwości (uwzględniono również zmiany w testowaniu wpływu dyskontowania zgodnie z Wytycznym i AOTMiT z 2016 r.).

Tab. 34. Tabela 12. Parametry badane w ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości.

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Źródło danych (w AE Cosentyx 2016)	Analiza wrażliwości	Źródło danych (w AE Cosentyx 2016)	Komentarz
1A	dyskontowanie efektów i kosztów	3,5% dla efektów oraz 5% dla kosztów	rozdział 1.6	5% dla kosztów, brak dyskontowania efektów	rozdział 1.6	Wytyczne AOTMiT z 2016 r.
1B				3,5% dla efektów, brak dyskontowania kosztów		
1C				0% dla kosztów i efektów		
2A	odsetek chorych z brakiem odpowiedzi po leczeniu indukującym-SEK oraz odsetek pacjentów z niską aktywności choroby spośród chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukujące zgodnie z wynikami ankiety	37% pacjentów przerywa leczenie z powodu braku odpowiedzi na indukcję/reindukcję sekunimabem i 56,7% pacjentów z pozostałej grupy przerywa leczenie z powodu braku małej aktywności choroby (mała aktywność choroby u 43,4% pacjentów)	rozdział 2.3.1, 2.3.2, 2.3.3	22,5% pacjentów przerywa leczenie z powodu braku odpowiedzi na indukcję/reindukcję i 61,6% pacjentów z pozostałej grupy przerywa leczenie z powodu małej aktywności choroby		wartości skrajne wskazujące zakres możliwych kosztów i QALY
2B	odsetek chorych z brakiem odpowiedzi po leczeniu indukującym-SEK			27,5%	dolna granica 95% przedziału ufności	dodane zgodnie z sugestią Analityków Agencji
2C				46,5%	górna granica 95% przedziału ufności	

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Źródło danych (w AE Cosentyx 2016)	Analiza wrażliwości	Źródło danych (w AE Cosentyx 2016)	Komentarz	
2D	odsetek pacjentów z niską aktywnością choroby pośród chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukujące			34,8%	dolna granica 95% przedziału ufności (SE jako 10% wartości podstawowej, na poziomie średniej dla pozostałych parametrów)		
2E				51,8%	górną granicę 95% przedziału ufności (SE jako 10% wartości podstawowej, na poziomie średniej dla pozostałych parametrów)		
2F	odsetek chorych z brakiem odpowiedzi po leczeniu indukującym	70,4%	rozdział 2.3.7	61,4%	dolna granica 95% przedziału ufności		
2G				79,4%	górną granicę 95% przedziału ufności		
3A	przerwanie leczenia z powodu braku odpowiedzi na reindukcję	37% pacjentów przerywa leczenie z powodu braku odpowiedzi na reindukcję	rozdział 2.3.2	30% pacjentów przerywa leczenie z powodu braku odpowiedzi na reindukcję		wartości skrajnie wskazujące zakres możliwych kosztów i QALY	
3B				27,5%	dolna granica 95% przedziału ufności		dodane zgodnie z sugestią Analityków Agencji
3C				46,5%	górną granicę 95% przedziału ufności		

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Źródło danych (w AE Cosentyx 2016)	Analiza wrażliwości	Źródło danych (w AE Cosentyx 2016)	Komentarz
4A	nawrót choroby wśród pacjentów nieleczonych sekukinumabem	13,2%	rozdział 2.3.4	10%		wartości skrajne wskazujące zakres możliwych kosztów i QALY
4B				10,6%	dolna granica 95% przedziału ufności (SE jako 10% wartości podstawowej)	do dane zgodnie z sugestią Analityków Agencji
4C				15,8%	górną granica 95% przedziału ufności (SE jako 10% wartości podstawowej)	
5A	roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu innych przyczyn niż brak odpowiedzi lub brak niskiej aktywności choroby	16,5%	rozdział 2.3.6	10,4%	dolna granica 95% przedziału ufności	wartości skrajne wskazujące zakres możliwych kosztów i QALY
5B				22,6%	górną granica 95% przedziału ufności	
6A	prawdopodobieństwo zgonu z powodu ŁZS	1,36-krotnie zwiększone prawdopodobieństwo zgonu w populacji chorych z ŁZS w porównaniu do populacji ogólnej	rozdział 2.3.8	zwiększone prawdopodobieństwo zgonu w populacji chorych z ŁZS w porównaniu do populacji ogólnej - w przypadku mężczyzn 1,65-krotnie, w przypadku kobiet 1,59-krotnie	Na podstawie publikacji Wong 1997 wykorzystanej w modelu York	wartości skrajne wskazujące zakres możliwych kosztów i QALY

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Źródło danych (w AE Cosentyx 2016)	Analiza wrażliwości	Źródło danych (w AE Cosentyx 2016)	Komentarz	
6B				Wartość ogółem 1,09	dolna granica 95% przedziału ufności	dodane zgodnie z sugestią Analityków Agencji	
6C				Wartość ogółem 1,63	górną granicę 95% przedziału ufności		
7A	subpopulacja chorych	chorzy z ŁZS nieodpowiadającym na leczenie inhibitorami TNF alfa 42,4%	rozdział 1.3	chorzy z współistniejącą łuszczycą w przebiegu ŁZS, którzy nie odpowiadają na leczenie inhibitorami TNF alfa 100%	zapis programu lekowego	wartości skrajnie wskazujące zakres możliwych QALY	
7B				35,5%	dolna granica 95% przedziału ufności		dodane zgodnie z sugestią Analityków Agencji
7C				49,3%	górną granicę 95% przedziału ufności		
8A1	użyteczność odpowiadająca aktywnej postaci ŁZS	dla sekukinumabu 0,566, a dla terapii standardowej 0,556	rozdział 2.4, aneks 8	taka sama dla sekukinumabu i terapii standardowej, tj. 0,556	rozdział 2.4, aneks 8	wartości skrajnie wskazujące zakres możliwych QALY	
8A2	użyteczność odpowiadająca stanowi odpowiedzi na leczenie	dla sekukinumabu 0,689, a dla terapii standardowej 0,587		taka sama dla sekukinumabu i terapii standardowej, tj. 0,587	rozdział 2.4, aneks 8	dodane zgodnie z sugestią Analityków Agencji	
8B	dekrement użyteczności związany z brakiem leczenia biologicznego	-0,0017 na cykl		pominięcie	aneks 8	wartości skrajnie wskazujące zakres możliwych QALY	

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Źródło danych (w AE Cosentyx 2016)	Analiza wrażliwości	Źródło danych (w AE Cosentyx 2016)	Komentarz
8C	wartości użyteczności	sekukinumab (odpowiedź PsARC): 0,689 sekukinumab (brak odpowiedzi PsARC): 0,566 SoC (odpowiedź PsARC): 0,587 SoC (brak odpowiedzi PsARC): 0,556 dekrement związany z brakiem leczenia biologicznego: -0,0017		sekukinumab (odpowiedź PsARC): 0,554 sekukinumab (brak odpowiedzi PsARC): 0,455 SoC (odpowiedź PsARC): 0,472 SoC (brak odpowiedzi PsARC): 0,447 dekrement związany z brakiem leczenia biologicznego: -0,0014	dolna granica 95% przedziału ufności (SE jako 10% wartości podstawowej)	dodane zgodnie z sugestią Analityków Agencji
8D				sekukinumab (odpowiedź PsARC): 0,824 sekukinumab (brak odpowiedzi PsARC): 0,677 SoC (odpowiedź PsARC): 0,702 SoC (brak odpowiedzi PsARC): 0,664 dekrement związany z brakiem leczenia biologicznego: -0,0021	górną granicę 95% przedziału ufności (SE jako 10% wartości podstawowej)	

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Źródło danych (w AE Cosentyx 2016)	Analiza wrażliwości	Źródło danych (w AE Cosentyx 2016)	Komentarz
9A	podanie sekukinumabu	tylko pierwsze podanie w trybie ambulatoryjnym, kolejne realizowane samodzielnie przez pacjenta	rozdział 2.5.1.2	wszystkie podania sekukinumabu odbywają się w trybie ambulatoryjnym	rozdział 2.5.1.2	wartości skrajne wskazujące zakres możliwych kosztów
9B	koszt podania	104,00 PLN	rozdział 2.5.1.2	124,38 PLN	dolna granica 95% przedziału ufności (SE jako 10% wartości podstawowej)	dodane zgodnie z sugestią Analityków Agencji
9C				83,62 PLN	górną granicę 95% przedziału ufności (SE jako 10% wartości podstawowej)	
9D	koszt kwalifikacji	325,00 PLN	rozdział 2.5.1.1	261,30 PLN	dolna granica 95% przedziału ufności (SE jako 10% wartości podstawowej)	
9E				388,70 PLN	górną granicę 95% przedziału ufności (SE jako 10% wartości podstawowej)	
9F	koszt monitorowania w programie ŁZS	57,60 PLN	rozdział 2.5.1.3	46,31 PLN	dolna granica 95% przedziału ufności (SE jako 10% wartości podstawowej)	

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Źródło danych (w AE Cosentyx 2016)	Analiza wrażliwości	Źródło danych (w AE Cosentyx 2016)	Komentarz
9G				68,89 PLN	górną granicę 95% przedziału ufności (SE jako 10% wartości podstawowej)	
9H	koszt monitorowania pacjentów w nieleczonych lekami biologicznymi	19,60 PLN	rozdział 2.5.2	15,76 PLN	dolną granicę 95% przedziału ufności (SE jako 10% wartości podstawowej)	
9I				23,44 PLN	górną granicę 95% przedziału ufności (SE jako 10% wartości podstawowej)	
9J	koszt hospitalizacji	3339,88 PLN	rozdział 2.5.3	2 685,26 PLN	dolną granicę 95% przedziału ufności (SE jako 10% wartości podstawowej)	
9K				3 994,50 PLN	górną granicę 95% przedziału ufności (SE jako 10% wartości podstawowej)	
9L	koszt leczenia standardowego	2,73 PLN	rozdział 3.1.3 niniejszego uzupełnienia	42,64 PLN	wartość maksymalna, rozdział 3.1.3 niniejszego uzupełnienia	

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Źródło danych (w AE Cosentyx 2016)	Analiza wrażliwości	Źródło danych (w AE Cosentyx 2016)	Komentarz
9M				2,19 PLN	dolna granica 95% przedziału ufności (SE jako 10% wartości podstawowej)	
9N				3,26 PLN	górną granicę 95% przedziału ufności (SE jako 10% wartości podstawowej)	
10A	częstość hospitalizacji	raz na 4 lata w przypadku leczenia sekukinumabem (0,02 na cykl), raz na 1,5 roku w przypadku terapii standardowej (0,08 na cykl)	rozdział 2.5.3	taka sama częstość hospitalizacji w przypadku terapii sekukinumabem i terapii standardowej, tj. raz na 1,5 roku	rozdział 2.5.3	wartości skrajne wskazujące zakres możliwych kosztów
10B	częstość hospitalizacji w grupie sekukinumabu			0,02 na cykl	dolna granica 95% przedziału ufności (SE jako 10% wartości podstawowej)	dodane zgodnie z sugestią Analityków Agencji
10C				0,03 na cykl	górną granicę 95% przedziału ufności (SE jako 10% wartości podstawowej)	
10D	częstość hospitalizacji w grupie placebo			0,07 na cykl	dolna granica 95% przedziału ufności (SE jako 10% wartości podstawowej)	

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Źródło danych (w AE Cosentyx 2016)	Analiza wrażliwości	Źródło danych (w AE Cosentyx 2016)	Komentarz
10E				0,10 na cykl	górną granicę 95% przedziału ufności (SE jako 10% wartości podstawowej)	

3.1.1.4.2 Analiza probabilistyczna

Zgodnie z sugestią Analityków Agencji raport uzupełniony został o analizę probabilistyczną. W analizie tej wykorzystano podejście symulacji Monte Carlo (1000 powtórzeń): wartości szacowanych parametrów generowano z określonych rozkładów prawdopodobieństwa i dla tak wygenerowanych zestawów parametrów szacowano parametry wynikowe (koszty, efekty zdrowotne, itd.). W ten sposób otrzymano rozkład prawdopodobieństwa parametrów wynikowych odpowiadających szumowi związanemu z oszacowaniami parametrów wejściowych.

Wyniki PSA zilustrowano przy pomocy wykresu rozrzutu (ang. *scatter plot*) w tzw. przestrzeni koszty-efekty (ang. *CE-plane*) w wersji inkrementalnej, przedstawiając na jednym wykresie rozkład różnic między analizowaną interwencją a komparatorem dla kosztów i efektów zdrowotnych. Dodatkowo wykreślono krzywe akceptowalności (CEAC, ang. *cost-effectiveness acceptability curve*), tj. krzywe wskazujące prawdopodobieństwo tego, że analizowana technologia jest kosztowo efektywna w zależności od wartości progu opłacalności (progów, do którego porównywane są wartości ICER/ICUR, obecnie 130 002 PLN).

W Tab. 35. zestawiono informacje o rozkładach wykorzystanych w probabilistycznej analizie wrażliwości. W przypadkach, gdy brakowało danych dotyczących zmienności parametrów, założono SE na poziomie 10% wartości wyjściowej.

Tab. 35. Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem wykorzystanych rozkładów.

Rozkład	Parametr
Normalny	zmiana HAQ u pacjentów bez leczenia biologicznego prawdopodobieństwo zgonu w populacji tZS w stosunku do populacji ogólnej (oddzielnie dla mężczyzn i kobiet)
Gamma	Koszty (koszt podania sekukinumabu, kwalifikacji do programu lekowego, monitorowania w programie, monitorowania pacjentów nieleczonych lekami biologicznymi, hospitalizacji, leczenia standardowego)
Beta	odsetek chorych z brakiem odpowiedzi po leczeniu indukującym -SEK odsetek chorych z brakiem odpowiedzi po leczeniu reindukującym -SEK odsetek chorych z brakiem odpowiedzi po leczeniu indukującym -PLC odsetek pacjentów z niską aktywnością choroby spośród chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie indukujące odsetek chorych przerywających leczenie z innych powodów nawrót choroby wśród pacjentów nieleczonych sekukinumabem chorzy z tuszczycą obejmującą co najmniej 3% ciała Wartości użyteczności Częstość hospitalizacji

3.1.2 Wyniki

3.1.2.1 Analiza bez RSS

3.1.2.1.1 Analiza podstawowa

Tab. 36. Tabela 13. Wyniki analizy podstawowej - sekulinum ab 300 vs leczenie standardowe, horyzont dożywczy, analiza bez RSS.

3.1.2.1.2 Jednoczynnikowa analiza wrażliwości

Tab. 37. Tabela 14. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości - sekulinum ab 300 vs leczenie standardowe, horyzont dożywczy, analiza bez RSS.

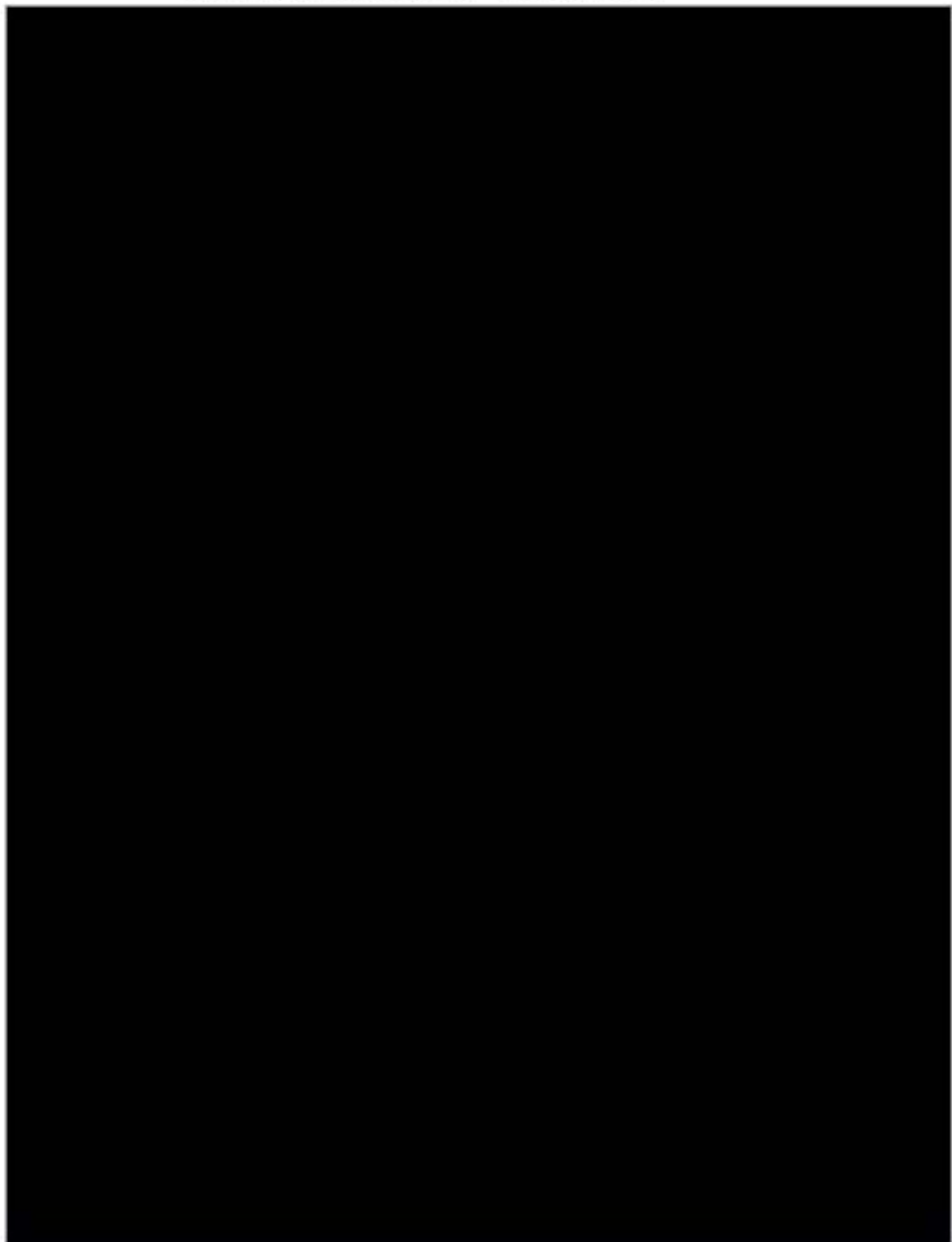
	A		B		C		D	E
A	1	2	3	4	5	6	7	8
B	1	2	3	4	5	6	7	8
C	1	2	3	4	5	6	7	8
D	1	2	3	4	5	6	7	8
E	1	2	3	4	5	6	7	8
F	1	2	3	4	5	6	7	8
G	1	2	3	4	5	6	7	8
H	1	2	3	4	5	6	7	8
I	1	2	3	4	5	6	7	8
J	1	2	3	4	5	6	7	8
K	1	2	3	4	5	6	7	8
L	1	2	3	4	5	6	7	8
M	1	2	3	4	5	6	7	8
N	1	2	3	4	5	6	7	8
O	1	2	3	4	5	6	7	8
P	1	2	3	4	5	6	7	8
Q	1	2	3	4	5	6	7	8
R	1	2	3	4	5	6	7	8
S	1	2	3	4	5	6	7	8
T	1	2	3	4	5	6	7	8
U	1	2	3	4	5	6	7	8
V	1	2	3	4	5	6	7	8
W	1	2	3	4	5	6	7	8
X	1	2	3	4	5	6	7	8
Y	1	2	3	4	5	6	7	8
Z	1	2	3	4	5	6	7	8

[REDACTED]

3.1.2.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

[REDACTED]

Rys. 4. Wykres rozrzutu – cena bez RSS



3.1.2.2 Analiza z RSS

3.1.2.2.1 Analiza podstawowa

Tab. 38. Tabela 15. Wyniki analizy podstawowej - sekukinumab 300 vs leczenie standardowe, horyzont dożywni, analiza z RSS.

		Sekukinumab 300		Leczenie standardowe		RSS	
Wzrost	Ciężar ciała	Wzrost		Ciężar ciała		Wzrost	Ciężar ciała
		175-185 cm	185-195 cm	70-80 kg	80-90 kg		
175-185 cm	70-80 kg	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
175-185 cm	80-90 kg	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
185-195 cm	70-80 kg	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
185-195 cm	80-90 kg	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9

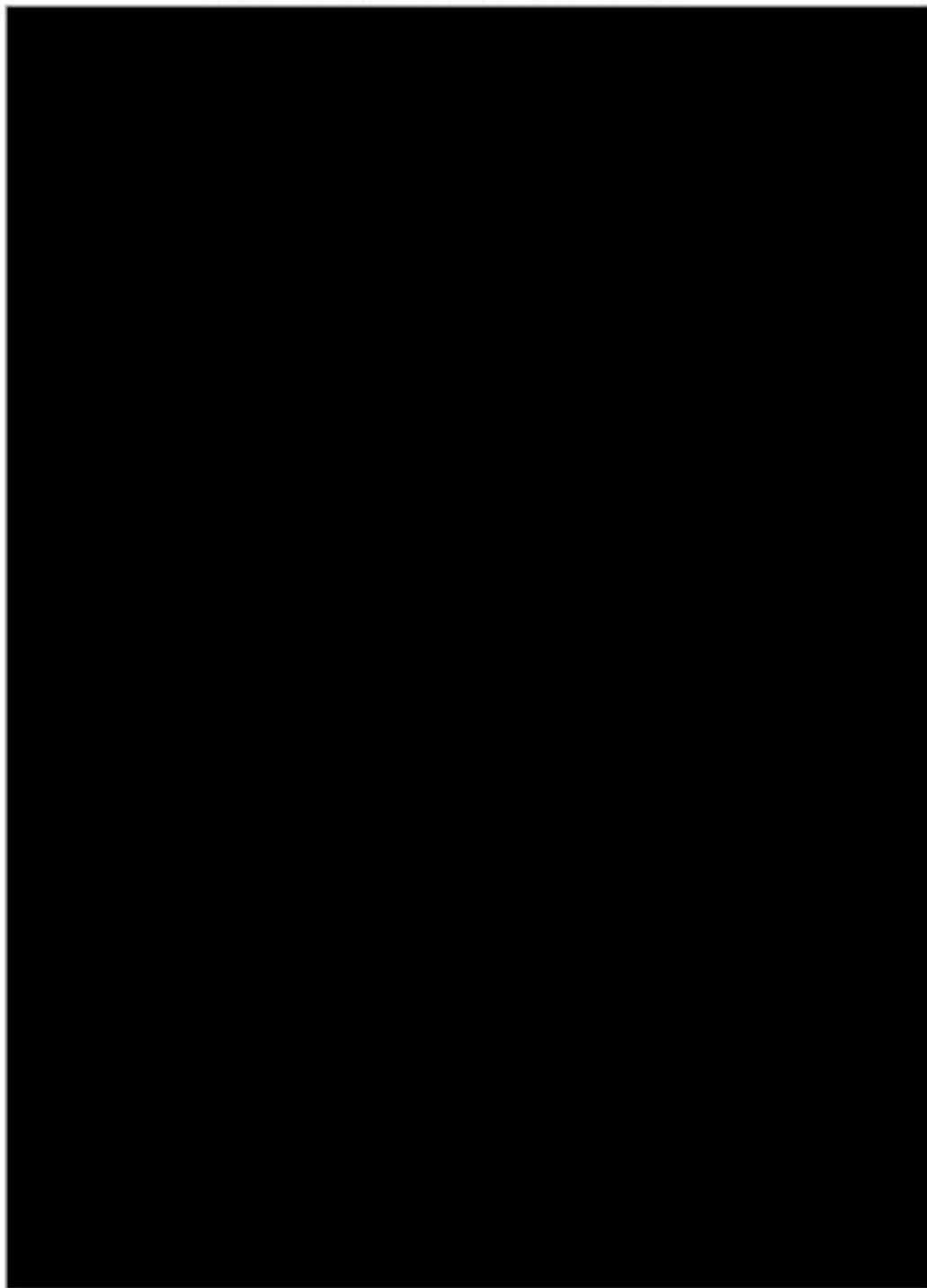
3.1.2.2.2 Jednoczynnikowa analiza wrażliwości

Tab. 39. Tabela 16. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości - sekukinumab 300 vs leczenie standardowe, horyzont dożywni, analiza z RSS.

Wzrost	Ciężar ciała	Sekukinumab 300		Leczenie standardowe		RSS	
		Wzrost	Ciężar ciała	Wzrost	Ciężar ciała	Wzrost	Ciężar ciała
175-185 cm	70-80 kg	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
175-185 cm	80-90 kg	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
185-195 cm	70-80 kg	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
185-195 cm	80-90 kg	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
175-185 cm	70-80 kg	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
175-185 cm	80-90 kg	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
185-195 cm	70-80 kg	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
185-195 cm	80-90 kg	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
175-185 cm	70-80 kg	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
175-185 cm	80-90 kg	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
185-195 cm	70-80 kg	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
185-195 cm	80-90 kg	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9

	A		B		C		D	E
A	1	2	3	4	5	6	7	8
B	1	2	3	4	5	6	7	8
C	1	2	3	4	5	6	7	8
D	1	2	3	4	5	6	7	8
E	1	2	3	4	5	6	7	8
F	1	2	3	4	5	6	7	8
G	1	2	3	4	5	6	7	8
H	1	2	3	4	5	6	7	8
I	1	2	3	4	5	6	7	8
J	1	2	3	4	5	6	7	8
K	1	2	3	4	5	6	7	8
L	1	2	3	4	5	6	7	8
M	1	2	3	4	5	6	7	8
N	1	2	3	4	5	6	7	8
O	1	2	3	4	5	6	7	8
P	1	2	3	4	5	6	7	8
Q	1	2	3	4	5	6	7	8
R	1	2	3	4	5	6	7	8
S	1	2	3	4	5	6	7	8
T	1	2	3	4	5	6	7	8
U	1	2	3	4	5	6	7	8
V	1	2	3	4	5	6	7	8
W	1	2	3	4	5	6	7	8
X	1	2	3	4	5	6	7	8
Y	1	2	3	4	5	6	7	8
Z	1	2	3	4	5	6	7	8

Rys. 6. Wykres rozrzutu – cena z RSS



3.2 Analiza minimalizacji kosztów

3.2.1 Dane wejściowe

W związku z dodatkowym komparatorem (certolizumab) oraz aktualizacją danych kosztowych (w tym uwzględnienie kosztów opieki standardowej) zmianie 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 częstotliwość monitorowania leczenia w programie.

Tab. 40. 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. 41. Tabela 3 „Odpowiedź ACR50 w 24. tygodniu”.

Lek	Badanie	n	N
Sekukinumab	FUTURE 2	35	100
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		377	972

Tab. 42. Tabela 6 „Koszt pojedynczych dawek/fiolek leków biologicznych stosowanych w ŁZS”

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

Tab. 43. Tabela 10 „Wejściowe parametry oceny nasilenia choroby wykorzystane w szacunkach użyteczności stanów zdrowia”.

	SEI 300 mg (FI-TIRE 2)	ETA (Mese 2004)	IFX (IMPACT 2)	ADA (ADEPT)	ADA (SPIRIT-P1)	GOL (GO-REVEAL)	CER (RAPID-PsA)	I żyte (mediana)
chorzy z łuszczyką obejmującą co najmniej 3% ciała	41,0%	65,3%	83,0%	46,0%	69,5%	45,7%	61,6%	61,6%
PASI	11,9	b.d.	11,4	7,4	5,5	9,8	7,37	8,6
HAQ-DI	1,3	b.d.	1,1	1,0	1,1	b.d.	1,3	1,1

Tab. 44. Tabela 12 „Prawdopodobieństwa odpowiedzi PASI”.

	ETA (Mese 2004)	IFX (IMPACT 2)	ADA (ADEPT)	ADA (SPIRIT-P1)	GOL (GO-REVEAL)	SEI 300 mg (FI-TIRE 2)	CER (RAPID-PsA)	I żyte (mediana)
PASI90	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	0,636 (0,634) ^a	0,614	0,554
PASI50	b.d.	0,386	0,420	0,368	0,324	0,324 (0,488) ^a	0,416	0,401

^a wartości dla subpopulacji ze zmiarami słonymi użyte wraz z liczbą

Tab. 45. Tabela 13 „Rozkład populacji w zależności od odpowiedzi PsARC i PASI75”.

Populacja	Rozkład
P(odpowiedź PsARC, odpowiedź PASI75)	0,513
P(odpowiedź PsARC, brak odpowiedzi PASI75)	0,186
P(brak odpowiedzi PsARC, odpowiedź PASI75)	0,081
P(brak odpowiedzi PsARC, brak odpowiedzi PASI75)	0,220

Tab. 46. Tabela 14 „Wartości użyteczności użyte w analizie”.

	Pacjenci ze zmianami skórnymi	Pacjenci bez zmian skórnymi	Wartości użyte w analizie
odpowiedź PsARC	0,728	0,739	0,732
brak odpowiedzi PsARC	0,598	0,620	0,606

^a w analizie wrażliwości testowało również zestaw wartości użyteczności przypisany pacjentom ze zmianami skórnymi

Tab. 47. 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 300 mg)	100	46,9	12,6
IMPACT (infliksymab)	52	45,7	11,1
IMPACT 2 (infliksymab)	100	47,1	12,8
GD-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)	11,7 (w modelu przyjęto 12)

Tab. 48. Tabela 57 „Masa ciała pacjentów z ŁZS”.

Badanie	Liczebność populacji	Średnia masa
FUTURE 2 (sekukinumab 150 mg)	100	85,4
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		87,0

Tab. 49. 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 9) +/- 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%; 55,5%	B1: 15,0%; 37,7% B2: 47,0%; 79,4% 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 tZS	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: 87 kg	Średnia masa ciała pacjentów oszacowana na podstawie RCT zidentyfikowanych w przeglądzie systematycznym
Koszt leczenia standardowego	F0: 0,68 zł/ayk	F1: 10,66 zł/ayk F2: 20,37 zł/ayk	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
Wartości użyteczności	H0: odpowiedź na leczenie: 0,732; brak odpowiedzi na leczenie: 0,606	H1: odpowiedź na leczenie: 0,728; brak odpowiedzi na leczenie: 0,595	Wartości użyteczności obliczone dla populacji z umiarkowaną lub ciężką łuszczyką

Dodatkowo, mając na uwadze uwagi analityków AOTMiT, 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 (51,6%) oraz sterydy (17,9%) 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 leczeniu). W tabeli poniżej zestawiono parametry wykorzystane w szacunkach. Mimo współłączenia, mając na uwadze nierzadką odporność, znikomy udział 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 współczynniki koszt to 20,37 PLN i zakłada, że wszyscy otrzymują najdroższy LMPCh tj. leflunomid).

Tab. 50. Szacowanie kosztów terapii standardowej.

Lek	Dawka /cykl (mg)	Koszt za 1 mg	Odsetek stosujących	Koszt na cykl	Uwagi
MTX	17,5	0,0423	51,6%	0,38 zł	Średnia dawka 10-25 mg/tydzień.
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 wraz z IS
SUL+IS				7,44 zł	Koszt nie wykorzystany (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

3.2.2 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. 51. 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 porównania kosztów i efektu

Tab. 52. Tabela 16 „Koszty całkowite i inkrementalne terapii prowadzonej w czasie 12 miesięcy - analiza podstawowa, cena z RSS”.

Tab. 54. Tabela 18 „Zmiany % kosztów terapii vs analiza podstawowa - jednoczynnikowa analiza wrażliwości (bez RSS)”.

Tab. 55. Tabela 19 „Iloraz kosztów i efektów terapii (CUR) - jednoczynnikowa analiza wrażliwości (bez RSS)”.

Lp	Nazwa choroby	Kod choroby	Nazwa leku	Kod leku	Jednostka miary	Cena jednostkowa	Warianty kosztów					
							Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Wariant 4	Wariant 5	
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. 56. Tabela 20 „Zmiany % CUR terapii vs analiza podstawowa - jednoczynnikowa analiza wrażliwości (bez RSS)”.

Tab. 57. Tabela 21 „Koszty całkowite i inkrementalne terapii inhibitorami TNF-alfa - jednoczynnikowa analiza wrażliwości (z RSS)”.

Lp	Nazwa choroby	Nazwa leku	Masa ciała	Ciężar choroby	Wiek	Koszt	Wrażliwość (z RSS)				
							IC ₅₀	IC ₉₀	IC ₉₅	IC ₉₉	IC _{99.5}

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

Tab. 59. Tabela 23 „Iloraz kosztów i efektów terapii (CUR) - jednoczynnikowa analiza wrażliwości (z RSS)”.

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

Tab. 61. Tabela 25 „Progowa cena zbytu netto (analiza minimalizacji kosztów)”.

Tab. 62. Tabela 26 „Progowa cena zbytu netto (analiza ilorazu kosztu i efektu)”.

4 Analiza wpływu na budżet

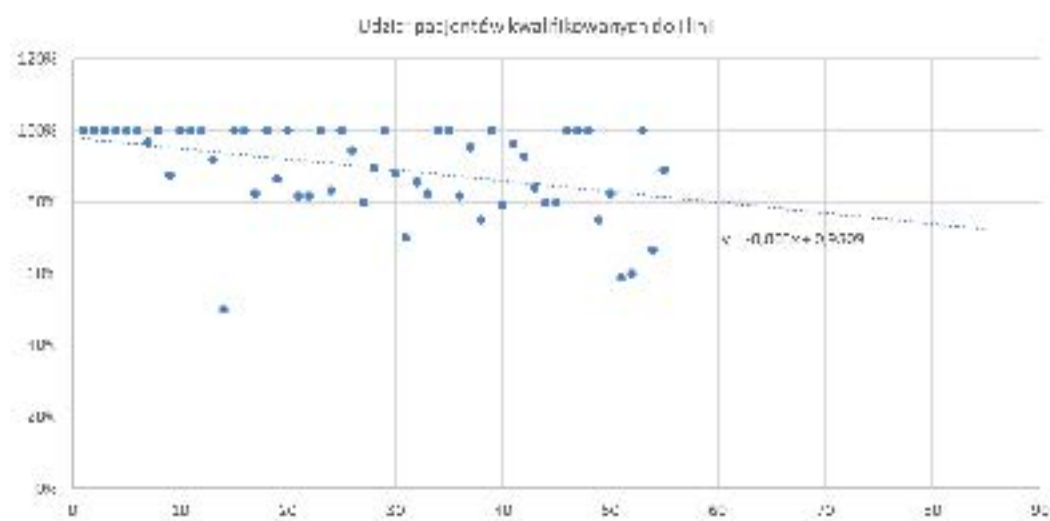
4.1 Dane wejściowe

W związku z dodatkowym komparatorem (certolizumab) oraz aktualizacją danych kosztowych (w tym uwzględnienie kosztów opieki standardowej) zmianie uległy parametry wejściowe analizy. Model dostosowano do opisu nowego programu lekowego tj. uwzględniono w parametrach wydłużony czas leczenia do 18 miesięcy, zmienione 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. Ze względu na termin aktualizacji, przesunięto horyzont analizy na lata 2018-2019.

W analizie, skorygowano szacunki populacji docelowej. Spójnie z raportem HTA dla sekukinumabu w dawce 150 mg, 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 leczeni są w oddziałach lub poradniach dermatologicznych (w 2016 roku 30% pacjentów w programie B.35 leczona była w takich warunkach). Pozostałą populację docelową (bez objawów umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy) skorygowano o estymowany odsetek pacjentów leczonych w 1 linii (estymacja oparta na regresji liniowej opisanej poniżej - użyto estymacji na lata 2018 i 2019 tj. odpowiednio 74,1% i 70,5% - patrz arkusz „Rejestr”). Liczebność populacji docelowej stanowiła zatem sumę populacji kwalifikowanej w oparciu o kryteria dermatologiczne (łuszczycowe) oraz populacji bez kryteriów dermatologicznych ale kwalifikowanych do 2-giej lub kolejnych linii leczenia.

Wniosek refundacyjny dla sekukinumabu dotyczy drugiej i kolejnych linii leczenia. Analizując udział I i II linii w programie lekowym B.35 zaobserwowano zmniejszający się udział pacjentów kwalifikowanych do II linii kosztem II linii - patrz rysunek poniżej. W oparciu o regresję liniową oszacowano, że w 2018 i 2019 roku średnio 74,1% i 70,5% pacjentów będą stanowili pacjenci kwalifikowani do I linii leczenia.

Rys. 8. Udział pacjentów kwalifikowanych do I linii leczenia.



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

Tab. 63. Tabela 6 „Liczebność populacji docelowej w wariantach analizy”.

■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■

W prognozie liczebności populacji pacjentów, w której sekukinumab będzie stosowany przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej, przyjęto założenia, że pacjenci, u których stosowane jest leczenie po nieskuteczności wszystkich możliwych do zastosowania w leczeniu inhibitorów TNF-alfa (populacja stanowi różnicę między szacunkiem populacji dla scenariusza nowego i obecnego), otrzymają tylko sekukinumab (100% pacjentów w tej subpopulacji), zaś w pozostałej populacji (pacjenci ze zmianami łuszczycowymi oraz po nieskuteczności pierwszego inhibitora TNF-alfa), udział sekukinumabu jest taki jak opisany w Tab. 67.

Tab. 64. Tabela 7 „Prognoza liczebności populacji pacjentów, w której sekukinumab będzie stosowany przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej”.

■	■	■	■
■	■	■	■

W szacunkach dotyczących rynku leków stosowanych w ramach programu B.35 wykorzystano najbardziej aktualne dane NFZ oraz dane publikowane przez AOTMiT. Ponieważ brakuje danych dotyczących rozwoju rynku certolizumabu (lek ten jest dostępny w programie od stycznia 2017), w symulacjach rynku założono, że udział certolizumabu będzie się rozwijał tak jak założono rozwój rynku sekukinumabu (patrz pierwotna dokumentacja, rozdział 3.4.) przy czym ze względu na uwzględnienie korekty II linii (estymacja pokazana na rysunku 2 w rozdziale 3.4 oryginalnej dokumentacji) w szacunkach liczebności populacji docelowej (zgodnie z uwagą AOTMiT), roczny przyrost rynku odpowiada przyrostowi rynku dla golimumabu. Należy przy tym podkreślić, że wiarygodna symulacja rynku leków biologicznych jest w praktyce niemożliwa ze względu na zbliżające się terminy wygaśnięcia praw patentowych do części leków stosowanych w programie B.35, znaczną liczbę graczy rynkowych, oraz fakt, że MZ i firmy farmaceutyczne prowadzą aktywną politykę cenową, która może w przyszłości całkowicie zmienić przedstawione niżej szacunki.

Tab. 65. 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 Cimaia LZS]; ^^ Tabela IV.3.2 Leczenie szpitalne - programy lekowe w 5 prowadzenie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r.) [Sprawozdanie NFZ].

Tab. 66. Tabela 9 „Zakładany udział poszczególnych leków w rynku - scenariusze obecne”.

Leczenie	Scenariusz A			Scenariusz B		
	2016	2017	2018	2016	2017	2018
1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Tab. 67. Tabela 10 „Zakładany udział poszczególnych leków w rynku - scenariusze nowe”.

Leczenie	Scenariusz A			Scenariusz B		
	2016	2017	2018	2016	2017	2018
1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
6	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Szacowanie kosztów terapii oparto na zaktualizowanym modelu CMA z użyciem metodologii opisaną 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. 68. Tabela 11 „Dane kosztowe wykorzystane w analizie”.

Scenariusz	2016	2017	2018
A	0,00	0,00	0,00
B	0,00	0,00	0,00

W analizie, ze względów technicznych (ograniczenie czasowe związane z przygotowaniem aktualizacji dokumentacji) odstąpiono 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.

4.2 Wyniki

W analizie zaktualizowano i dostosowano do wymagań AOTMiT oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku. Wykorzystano dane NFZ, szacunek kosztu leczenia standardowego i monitorowania leczenia wykorzystane w analizie ekonomicznej oraz liczebność populacji oszacowaną w modelu (tam gdzie to było konieczne zastosowano współczynnik korekty kosztów wyliczony jako iloraz pacjentów w populacji docelowej do populacji w programie B.35 (585/1220)). Oszacowane aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku wyniosły 23 969 321 zł - patrz Tab. 69, Tab. 70, Tab. 71.

Tab. 69. Tabela 13 „Aktualny roczny koszt refundacji leczenia biologicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Procedura	Zużycie	Koszt jednostkowy (PLN)	Roczne koszty (PLN)	Iloraz populacji (585/1220) (PLN)
hospitalizacja w trybie jednodniowym związane z wykonaniem programu	875	468	409 500	196 320
przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	7987	104	830 648	398 225
diagnostyka w programie leczenia t25 o przebiegu agresywnym	715,2402	748,8	535 572	256 761
adalimumab - 1 mg	479 561	43,1767	20 708 872	9 926 708
etanerceptum - 1 mg	410 250	17,2259	7 066 986	3 387 996
infliximab - 1 mg	88 314	11,3898	998 985	454 984
golimumab - 1 mg	77 150	67,3339	5 194 812	2 490 472
Razem			35 692 275	17 111 417

Tab. 70. Tabela 14 „Koszt hospitalizacji z powodu tuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS)”.

Procedura	Hospitalizacje z powodu L40.5, M07.C0-M07.S	Średnia wartość hospitalizacji (PLN)	Całkowity koszt (PLN)	Korekta populacji (585/1220) (PLN)
H87C- Choroby zapalne stawów i tkanek łącznej < 4 dni	479	1399,86	670 532,94	321 464
H87D- Choroby zapalne stawów i tkanek łącznej > 3 dni	3698	3591,17	13 280 146,66	6 366 708
Całkowity koszt hospitalizacji z powodu ŁZS w 2015 roku			13 950 679,60	6 688 167

Tab. 71. Aktualne koszty terapii standardowej.

Pozycja kosztów	Koszt rocznej terapii
LMPCh	19,88
Sterydy	15,57
Razem	35,45
Monitorowanie leczenia	254,8
Populacja	585
Koszt leczenia standardowego	169 737

W tabelach poniżej zebrano wyniki analizy wpływu na budżet.

Tab. 72. Tabela 15 „Wyniki analizy wpływu na budżet - scenariusz obecny”.

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

⁵ Wskazanie M07.D nie jest objęte obowiązującym programem lekowym w ŁZS.

■ [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]
○ [redacted]	[redacted]	[redacted]

Tab. 73. Tabela 16 „Wyniki analizy wpływu na budżet - scenariusz nowy najbardziej prawdopodobny vs scenariusz obecny (analiza bez RSS)”.

[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]	[redacted]
■ [redacted]	[redacted]	[redacted]
■ [redacted]	[redacted]	[redacted]
■ [redacted]	[redacted]	[redacted]
■ [redacted]	[redacted]	[redacted]
○ [redacted]	[redacted]	[redacted]

Tab. 74. Tabela 17 „Wyniki analizy wpływu na budżet - scenariusz nowy najbardziej prawdopodobny vs scenariusz obecny (analiza z RSS).

Wydatki		
•		
•		
•		
•		
•		
•		
•		
•		
•		
•		
•		
•		
•		
Przychody		
•		
•		
•		
•		
•		
•		
•		
•		
•		
•		

Tab. 75. Tabela 18 „Wyniki analizy wpływu na budżet - scenariusz nowy minimalny vs scenariusz obecny (analiza bez RSS)”.

Wydatki		
•		
•		
•		
•		
•		
•		
•		
•		
•		
•		
Przychody		
•		
•		
•		

■ [redacted]	[redacted]	[redacted]
■ [redacted]	[redacted]	[redacted]
■ [redacted]	[redacted]	[redacted]
0 [redacted]	[redacted]	[redacted]

Tab. 76. Tabela 19 „Wyniki analizy wpływu na budżet - scenariusz nowy minimalny vs scenariusz obecny (analiza z RSS)”.

[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]
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]
0 [redacted]	[redacted]	[redacted]

Tab. 77. Tabela 20 „Wyniki analizy wpływu na budżet - scenariusz nowy maksymalny vs scenariusz obecny (analiza bez RSS)”.

[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]

	0		
	0		

Tab. 78. Tabela 21 „Wyniki analizy wpływu na budżet - scenariusz nowy maksymalny vs scenariusz obecny (analiza z RSS)”.

	0		
	0		

Aneks 1. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach

Tab. 79. 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	IAFACT	IAFACT 2	GO-REVEAL	RAPID-P&A
Odpowiedź ACR20	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Odpowiedź ACR50	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Odpowiedź ACR70	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Odpowiedź F&ARC	+	+	+		+	+	+	+	+	+
Odpowiedź F&S150		+			+	+		+	+	+
Odpowiedź F&S175	+	+		+	+	+	+	+	+	+
Odpowiedź F&S190	+	+		+			+	+	+	+
HAQ/HAQ-DI	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
DLQI		+	+							+
SF-S6 PCS	+	+	+	+		+(Messe 2010)		+	+	+
SF-S6 MCS	+	+	+			+(Messe 2010)		+	+	+
FACT-F		+	+							
Oczekiwanie przy zapaleniu stawów reumatoidalnych (rheumatoid arthritis) i stawów międzyfazowych (deactylitis)	+	+	+	+			+	+	+	+
DAS28-CRP	+			+			+		+	
Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
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 liuma b; CER- aertolizuma b; DLQI - Wskaźnik wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia (Dermatology Life Quality Index); ETA - eta nrecept; GOL - golimu ma 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 - sekulinu ma b; SF-36 MCS - kwestionariusz SF-36, komponenta zdrowia psychicznego (e.g. mental component summary); SF36 PCS - kwestionariusz SF36, 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.	22
Rys. 2. Selekcja prac włączonych do opracowania (opracowania dla certolizumabu pegol) - diagram PRISMA.	46
Rys. 3. Rysunek 1. Schemat modelu - analiza kosztów-użyteczności.	58
Rys. 4. Wykres rozrzutu – cena bez RSS.	77
Rys. 5. Krzywa akceptowalności – cena bez RSS.	77
Rys. 6. Wykres rozrzutu – cena z RSS.	81
Rys. 7. Krzywa akceptowalności – cena z RSS.	81
Rys. 8. Udział pacjentów kwalifikowanych do I linii leczenia.	100

Spis tabel

Tab. 1. Refundowane technologie opcjonalne w ramach programu B.36.....	14
Tab. 2. Refundowane technologie opcjonalne w ramach leczenia standardowego.	15
Tab. 3. Kryteria włączenia i wykluczenia - opracowania pierwotne dla certolizumabu pegol.	18
Tab. 4. Strategia przeszukiwania bazy PubMed - data przeszukiwania: 08.05.2017.	20
Tab. 5. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library - data przeszukiwania: 08.05.2017.	21
Tab. 6. Strategia przeszukiwania bazy Embase - data przeszukiwania: 08.05.2017.	21
Tab. 7. Prace włączone do opracowania dla certolizumabu pegol.	23
Tab. 8. Prace wykluczone z opracowania.	24
Tab. 9. Charakterystyka badania RAPID-PsA.	25
Tab. 10. Zmiana wyniku DAS28-CRP, SF36-PCS i HAQ-DI w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa - sekukinumab 300 mg vs placebo, badanie FUTURE 2.	28
Tab. 11. Analiza bezpieczeństwa - sekukinumab 300 mg vs placebo, badanie FUTURE 2.*	28
Tab. 12. Certolizumab pegol (200 + 400 mg) vs placebo (zmienne dychotomiczne).	30
Tab. 13. Certolizumab pegol (200 + 400 mg) vs placebo (zmienne ciągłe).	31
Tab. 14. Certolizumab pegol (200 + 400 mg) vs placebo - analiza bezpieczeństwa.	31
Tab. 15. Zmiana wyniku DAS28-CRP, SF36-PCS i HAQ-DI w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa - sekukinumab 300 mg vs adalimumab.	33
Tab. 16. Zmiana wyniku SF36-PCS i HAQ-DI w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa - sekukinumab 300 mg vs etanercept.	33
Tab. 17. Zmiana wyniku SF36-PCS i HAQ-DI w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa - sekukinumab 300 mg vs infliksymab.	34
Tab. 18. Zmiana wyniku DAS28-CRP, SF36-PCS i HAQ-DI w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa - sekukinumab 300 mg vs golimumab.	35
Tab. 19. Porównanie pośrednie, sekukinumab 300 mg vs certolizumab - analiza skuteczności dla zmiennych dychotomicznych: iloraz szans.	35
Tab. 20. Porównanie pośrednie, sekukinumab 300 mg vs certolizumab - analiza skuteczności dla zmiennych dychotomicznych: różnica ryzyka.	36
Tab. 21. Porównanie pośrednie, sekukinumab 300 mg vs certolizumab - zmienne ciągłe... ..	37
Tab. 22. Porównanie pośrednie, sekukinumab 300 mg vs certolizumab - analiza bezpieczeństwa: iloraz szans.	38
Tab. 23. Porównanie pośrednie, sekukinumab 300 mg vs certolizumab - analiza bezpieczeństwa: różnica ryzyka.	38
Tab. 24. Strategia przeszukiwania bazy PubMed - data przeszukiwania: 02.08.2016.	39
Tab. 25. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library - data przeszukiwania: 02.08.2016.	40

Tab. 26. Kryteria włączenia i wykluczenia przyjęte w przeglądzie systematycznym dotyczącym leczenia pacjentów ze współwystępującymi ŁZS i łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego - opracowania pierwotne dla certolizumabu pegol.	42
Tab. 27. Strategia przeszukiwania bazy PubMed - data przeszukiwania: 09.05.2017.	44
Tab. 28. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library - data przeszukiwania: 09.05.2017.	44
Tab. 29. Strategia przeszukiwania bazy Embase - data przeszukiwania: 09.05.2017.	45
Tab. 30. Wyniki dla pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i jednoczesną łuszczycą w stopniu umiarkowanym do ciężkiego uzyskane w 52./62. tygodniu.	47
Tab. 31. Charakterystyka badań włączonych dla populacji pacjentów z jednoczesnym ŁZS oraz łuszczycą plackowatą.	49
Tab. 32. Szacowanie kosztów terapii standardowej.	60
Tab. 33. Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji wykorzystanych w analizie podstawowej.	61
Tab. 34. Tabela 12. Parametry badane w ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości.	64
Tab. 35. Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem wykorzystanych rozkładów.	73
Tab. 36. Tabela 13. Wyniki analizy podstawowej - sekukinumab 300 vs leczenie standardowe, horyzont dożywności, analiza bez RSS.	74
Tab. 37. Tabela 14. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości - sekukinumab 300 vs leczenie standardowe, horyzont dożywności, analiza bez RSS.	74
Tab. 38. Tabela 15. Wyniki analizy podstawowej - sekukinumab 300 vs leczenie standardowe, horyzont dożywności, analiza z RSS.	78
Tab. 39. Tabela 16. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości - sekukinumab 300 vs leczenie standardowe, horyzont dożywności, analiza z RSS.	78
Tab. 40. Tabela 2 „Odpowiedź na leczenie PsARC w 12./14./16. tygodniu”.	82
Tab. 41. Tabela 3 „Odpowiedź ACR50 w 24. tygodniu”.	82
Tab. 42. Tabela 6 „Koszt pojedynczych dawek/fiolek leków biologicznych stosowanych w ŁZS”	82
Tab. 43. Tabela 10 „Wejściowe parametry oceny nasilenia choroby wykorzystane w szacunkach użyteczności stanów zdrowia”.	83
Tab. 44. Tabela 12 „Prawdopodobieństwa odpowiedzi PASI”.	83
Tab. 45. Tabela 13 „Rozkład populacji w zależności od odpowiedzi PsARC i PASI75”.	83
Tab. 46. Tabela 14 „Wartości użyteczności użyte w analizie”.	84
Tab. 47. Tabela 56 „Średni wiek pacjentów w poszczególnych badaniach”.	84
Tab. 48. Tabela 57 „Masa ciała pacjentów z ŁZS”.	84
Tab. 49. Tabela 59 „Dane użyte w analizie minimalizacji kosztów”.	85
Tab. 50. Szacowanie kosztów terapii standardowej.	86

Tab. 51. Tabela 15 „Koszty całkowite i inkrementalne terapii prowadzonej w czasie 12 miesięcy - analiza podstawowa, cena sekukinum abu bez RSS”.	87
Tab. 52. Tabela 16 „Koszty całkowite i inkrementalne terapii prowadzonej w czasie 12 miesięcy - analiza podstawowa, cena z RSS”.	87
Tab. 53. Tabela 17 „Koszty całkowite i inkrementalne terapii - jednoczynnikowa analiza wrażliwości (bez RSS)”.	88
Tab. 54. Tabela 18 „Zmiany %kosztów terapii vs analiza podstawowa - jednoczynnikowa analiza wrażliwości (bez RSS)”.	90
Tab. 55. Tabela 19 „Iloraz kosztów i efektów terapii (CUR) - jednoczynnikowa analiza wrażliwości (bez RSS)”.	91
Tab. 56. Tabela 20 „Zmiany % CUR terapii vs analiza podstawowa - jednoczynnikowa analiza wrażliwości (bez RSS)”.	92
Tab. 57. Tabela 21 „Koszty całkowite i inkrementalne terapii inhibitorami TNF-alfa - jednoczynnikowa analiza wrażliwości (z RSS)”.	93
Tab. 58. Tabela 22 „Zmiany % kosztów terapii vs analiza podstawowa - jednoczynnikowa analiza wrażliwości (z RSS)”.	94
Tab. 59. Tabela 23 „Iloraz kosztów i efektów terapii (CUR) - jednoczynnikowa analiza wrażliwości (z RSS)”.	95
Tab. 60. Tabela 24 „Zmiany % CUR terapii vs analiza podstawowa - jednoczynnikowa analiza wrażliwości (z RSS)”.	97
Tab. 61. Tabela 25 „Progowa cena zbytu netto (analiza minimalizacji kosztów)”.	98
Tab. 62. Tabela 26 „Progowa cena zbytu netto (analiza ilorazu kosztu i efektu)”.	98
Tab. 63. Tabela 6 „Liczebność populacji docelowej w wariantach analizy”.	100
Tab. 64. Tabela 7 „Prognoza liczebności populacji pacjentów, w której sekukinumab będzie stosowany przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej”.	101
Tab. 65. Tabela 8 „Rozwój rynku leków biologicznych w programie B.35 - dane historyczne”.	101
Tab. 66. Tabela 9 „Zakładany udział poszczególnych leków w rynku - scenariusze obecne”.	102
Tab. 67. Tabela 10 „Zakładany udział poszczególnych leków w rynku - scenariusze nowe”.	102
Tab. 68. Tabela 11 „Dane kosztowe wykorzystane w analizie”.	102
Tab. 69. Tabela 13 „Aktualny roczny koszt refundacji leczenia biologicznego we wnioskowanym wskazaniu.	103
Tab. 70. Tabela 14 „Koszt hospitalizacji z powodu łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS)”.	104
Tab. 71. Aktualne koszty terapii standardowej.	104
Tab. 72. Tabela 15 „Wyniki analizy wpływu na budżet - scenariusz obecny”.	104
Tab. 73. Tabela 16 „Wyniki analizy wpływu na budżet - scenariusz nowy najbardziej prawdopodobny vs scenariusz obecny (analiza bez RSS)”.	105
Tab. 74. Tabela 17 „Wyniki analizy wpływu na budżet - scenariusz nowy najbardziej prawdopodobny vs scenariusz obecny (analiza z RSS).	106

Tab. 75. Tabela 18 „Wyniki analizy wpływu na budżet - scenariusz nowy minimalny vs scenariusz obecny (analiza bez RSS)”.....	106
Tab. 76. Tabela 19 „Wyniki analizy wpływu na budżet - scenariusz nowy minimalny vs scenariusz obecny (analiza z RSS)”.....	107
Tab. 77. Tabela 20 „Wyniki analizy wpływu na budżet - scenariusz nowy maksymalny vs scenariusz obecny (analiza bez RSS)”.....	107
Tab. 78. Tabela 21 „Wyniki analizy wpływu na budżet - scenariusz nowy maksymalny vs scenariusz obecny (analiza z RSS)”.....	108
Tab. 79. Punkty końcowe uwzględnione w badaniach włączonych do analizy.	109

Bibliografia

- Cosentyx 2016** Wniosek o objęcie refundacją leku Cosentyx (sekukinumab) we wskazaniami: leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego. Warszawa 2016. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zdecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4483-068-2016-zlc>, dostęp: 2017.05.05.
- 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.
- Thaci 2016** Thaci D., et al., Sustained improvement in skin symptoms, physical functioning, and quality of life with secukinumab versus ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis and concomitant psoriatic arthritis: 52 week results from the CLEAR study. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, 30. Jahrestagung der Gesellschaft für Orthopädische Rheumatologie, 26. Jahrestagung der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie, 29. August 2016 (Meeting Abstract).