



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Cimzia (certolizumab pegol)
w ramach programu lekowego "Leczenie
[redacted] łuszczycy plackowatej
(ICD-10 L40.0)"

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.25.2019

Data ukończenia: 19.07.2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem VEDIM Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: VEDIM Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. Z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

AE	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AE	analiza ekonomiczna
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	Analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AR	Analiza racjonalizacyjna
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWB / BIA	Analiza wpływu na budżet
b.d.	brak danych
BSA	ocena powierzchni ciała zajętej przez zmiany łuszczycowe (ang. <i>Body Surface Area</i>)
CER	certolizumab pegol
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DLQI	ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ETN	etanercept
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HR	ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i>)
i.v.	iniekcja dożylna
ITT	populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2017 r., poz. 2211 z późn. zm.)
m.c.	masa ciała
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
MTX	metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia / Minister Zdrowia
n	liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	liczba wszystkich pacjentów analizowanych w danej grupie
NAPSI	wskaźnik ciężkości przebiegu łuszczycy paznokci (ang. <i>Nail Psoriasis Severity Index</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNTB	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i>)
NNTH	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional harmful outcome</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
p	prawdopodobieństwo testowe

PASI	ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i>
PBO	placebo
PGA	Ocena globalna lekarza (ang. <i>Physician's Global Assessment</i>)
PICO(S)	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>
PLN	Polski Złoty
PO	Poziom odpłatności
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
PUVA	terapia skojarzona psoralenami i UVA [ang. <i>psoralen (P) and long-wave ultraviolet radiation (UVA)</i>]
Q2W	podanie co 2 tygodnie
QoL	jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i>)
RCT	randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SMC	Scottish Medicines Consortium
TEAE	zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse events</i>)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TNF	czynnik martwicy nowotworów (ang. <i>tumor necrosis factor</i>)
UCZ	Urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm..)
UVA	ang. <i>long-wave ultraviolet radiation</i>
UZB	Urzędowa cena zbytu
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World's Health Organization</i>)
WLF	Wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
1. Informacje o wniosku.....	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	15
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	21
3.5. Refundowane technologie medyczne	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	24
4. Ocena analizy klinicznej	26
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	26
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	37
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	37
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	37
4.2.1.1. Wyniki analizy bezpieczeństwa	39
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	41
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	41
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	42
4.3. Komentarz Agencji	48
5. Ocena analizy ekonomicznej	50

5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	50
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	50
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	51
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	54
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	54
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	54
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości	55
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	56
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	57
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	57
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	59
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	59
5.4.	Komentarz Agencji	61
6.	Ocena analizy wpływu na budżet	62
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	62
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	62
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	63
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	69
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	70
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	70
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	72
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	73
6.4.	Komentarz Agencji	74
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	75
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	77
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	79
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	80
11.	Kluczowe informacje i wnioski	81
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	84
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	85
14.	Źródła	86
15.	Załączniki	87

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 16.05.2019
PLR.4600.4551.2018.19.KZ

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
 - **Cimzia (certolizumab pegol), roztwór do wstrzykiwań, 200 mg, 2 amp.-strzyk. 1 ml + 2 gaziki; EAN: 5909990734894**
-

Wnioskowane wskazanie:

w ramach programu lekowego „Leczenie [redacted] postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatny
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Cimzia (certolizumab pegol), roztwór do wstrzykiwań, 200 mg, 2 amp.-strzyk. 1 ml + 2 gaziki; EAN: 5909990734894 – [redacted];
-
- [redacted]
-

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

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

Wnioskodawca

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 16.05.2019 r., znak PLR.4600.4551.2018.19.KZ (data wpływu do AOTMiT 16.05.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Cimzia (certolizumab pegol), roztwór do wstrzykiwań, 200 mg, 2 amp.-strzyk. 1 ml + 2 gaziki; EAN: 5909990734894;

w ramach programu lekowego „Leczenie [redacted] łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 31.05.2019 r., znak OT.4331.25.2019.OBa_ET.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 19.06.2019 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Jako załączniki do wniosku refundacyjnego złożone zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego (APD). *Certolizumab pegol (Cimzia®) w leczeniu [redacted] postaci łuszczycy plackowatej [redacted]*, HealthQuest, Warszawa, [redacted].
- Analiza kliniczna (AK). *Certolizumab pegol (Cimzia®) w leczeniu [redacted] łuszczycy plackowatej, [redacted]*, HealthQuest, Warszawa, [redacted].
- Analiza ekonomiczna. *Certolizumab pegol (Cimzia®) w leczeniu [redacted] łuszczycy plackowatej. [redacted]*, HealthQuest, Warszawa, [redacted].
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. *Certolizumab pegol (Cimzia®) w leczeniu [redacted] łuszczycy plackowatej, [redacted]*, HealthQuest, Warszawa, [redacted].
- Odpowiedź na pismo AOTMiT o sygnaturze OT.4331.25.2019.OBa_ET.2 dotyczące nie spełnienia wymagań minimalnych, [redacted], HealthQuest, Warszawa, [redacted].

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Cimzia (certolizumab pegol), roztwór do wstrzykiwań, 200 mg, 2 amp.-strzyk. 1 ml + 2 gaziki; EAN: 5909990734894
Kod ATC	Leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF α), kod ATC: L04AB05
Substancja czynna	Certolizumab pegol
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego „Leczenie ██████████ łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)“.
Dawkowanie	<p>Leczenie powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarzy specjalistów posiadających doświadczenie w zakresie rozpoznawania i leczenia chorób, w których produkt Cimzia jest wskazany. Pacjenci powinni otrzymać Kartę Przypominającą dla Pacjenta.</p> <p><u>Łuszczycy plackowata</u></p> <p>Po dawce początkowej, dawka podtrzymująca produktu leczniczego Cimzia u osób dorosłych z łuszczycą plackowatą wynosi 200 mg co 2 tygodnie. ██████████</p> <p>Dostępne dane dotyczące dorosłych z łuszczycą plackowatą wskazują, że odpowiedź kliniczna występuje zwykle w ciągu 16 tygodni leczenia. Należy starannie rozważyć kontynuowanie leczenia u pacjentów, u których w ciągu pierwszych 16 tygodni leczenia nie uzyskano korzyści terapeutycznej.</p> <p>Niektórzy pacjenci uzyskujący wstępnie częściową odpowiedź na leczenie mogą uzyskać dalszą poprawę w wyniku kontynuacji terapii przez okres powyżej 16 tygodni.</p> <p>Pominięcie dawki</p> <p>Pacjenci, którzy pominieli dawkę produktu Cimzia powinni przyjąć następną dawkę tak szybko jak tylko sobie o niej przypomną i następnie kontynuować stosowanie produktu, zgodnie z zaleconym schematem dawkowania.</p>
Droga podania	<p>Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Lek należy podawać tylko we wstrzyknięciu podskórnym, wstrzykując całą zawartość ampułkostrzykawkki (1 ml). Miejsca odpowiednie do wykonania wstrzyknięcia to udo lub brzuch.</p>
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Cimzia ma duże powinowactwo do ludzkiego TNFα i wiąże się z nim ze stałą dysocjacji (KD) równą 90 pM. TNFα jest kluczową cytokiną prozapalną, która odgrywa zasadniczą rolę w procesach zapalnych. Cimzia w sposób wybiórczy neutralizuje działanie TNFα (IC90 = 4 ng/ml dla hamowania ludzkiego TNFα w teście cytotoksyczności wobec komórek włóknia komińskiego mysiego linii L929 in vitro), ale nie neutralizuje limfotoksyny α (TNFβ).</p> <p>Wykazano, że Cimzia neutralizuje zarówno błonową, jak i rozpuszczalną formę ludzkiego TNFα w sposób zależny od dawki. Inkubacja monocytów z produktem Cimzia spowodowała zależne od dawki zahamowanie indukowanego lipopolisacharydem (LPS) wytwarzania TNFα i IL1β w ludzkich monocytach. Cimzia nie zawiera fragmentu krystalizującego (Fc), który normalnie występuje w kompletnych przeciwciałach, dlatego in vitro nie wiąże dopełniacza ani nie powoduje cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał. Nie indukuje apoptozy in vitro w ludzkich monocytach lub limfocytach pochodzących z krwi obwodowej, ani nie powoduje degranulacji neutrofilii.</p>

Źródło: ChPL CIMZIA

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01 października 2009. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 maja 2014.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Reumatoidalne zapalenie stawów</u> Produkt Cimzia w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany:</p> <ul style="list-style-type: none"> w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, jeśli odpowiedź na leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (LMPCh) (ang. disease-modifying anti-rheumatic drugs - DMARDs), w tym na MTX, jest niewystarczająca. Produkt Cimzia można stosować w monoterapii w przypadku, gdy MTX jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane. w leczeniu ciężkiego, czynnego i progresywnego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, którzy nie byli wcześniej leczeni MTX lub innymi LMPCh. <p><u>Osiowa spondyloartropatia</u> Produkt Cimzia jest wskazany u dorosłych pacjentów w leczeniu czynnej osiowej spondyloartropatii o ciężkim nasileniu, która obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)</i> - dorośli z czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa o ciężkim nasileniu, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub ich nie tolerują. <i>Osiową spondyloartropatię bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK</i> - dorośli z ciężką postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia objawiającymi się zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego (CRP) lub wykazanymi badaniem metodą rezonansu magnetycznego (MRI), którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na NLPZ lub ich nie tolerują. <p><u>Łuszczycowe zapalenie stawów</u> Produkt Cimzia w skojarzeniu z MTX jest wskazany u dorosłych pacjentów w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów, jeśli odpowiedź na poprzednie leczenie LMPCh jest niewystarczająca. Produkt Cimzia można stosować w monoterapii w przypadku, gdy metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.</p> <p><u>Łuszczyca plackowata</u> Produkt Cimzia jest wskazany w leczeniu łuszczyki plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u osób dorosłych wymagających terapii systemowej.</p>
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	-

Źródło: ChPL CIMZIA

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Cimzia (certolizumab pegol) nie był dotychczas oceniany w analizowanym wskazaniu.

Poprzednie rekomendacje Agencji dotyczyły oceny stosowania wnioskowanej technologii w leczeniu:

- ciężkiej, aktywnej postaci zeszywnięjącego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK)¹;
- łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS)²;
- ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZSKK³;
- ciężkiej, aktywnej postaci zeszywnięjącego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) oraz spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK⁴;
- łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym⁵;
- reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym⁶.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Cimzia (certolizumab pegol), roztwór do wstrzykiwań, 200 mg, 2 amp.-strzyk. 1 ml + 2 gaz ki; EAN: 5909990734894 – [redacted];
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego „Leczenie [redacted] łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”.
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	[redacted]
[redacted]	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	„Leczenie [redacted] łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[redacted]

¹ <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4551-096-2016-zlc>

² <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4549-095-2016-zlc>

³ <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4547-094-2016-zlc>

⁴ <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2014/845-materialy-2014/3695-276-2014-zlc>

⁵ <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2014/845-materialy-2014/3625-260-2014-zlc>

⁶ <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2012/844-materialy-2012/142-053-2012-zlc>

	<p>[Redacted text]</p>
<p>Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie</p>	<p>[Redacted text]</p>

Kryteria i warunki zmiany terapii:	[Redacted text]
Kryteria zakończenia udziału w programie:	[Redacted text]
Określenie czasu leczenia w programie	[Redacted text]

Kryteria ponownego włączenia do programu	
Dawkowanie:	
Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu	

postaci klinicznej – łuszczycy kroplistej – obserwuje się bardzo liczne, rozsiane, drobne zmiany rumieniowo-żółtaczające o średnicy kilku milimetrów; wyróżnia się następujące jej postaci:

- o mało i średnio nasilona,
- o rozległa,
- o erythrodermiczna;
- łuszczycy krostkowa – z obecnością drobnych jałowych krost; wyróżnia się następujące jej postaci:
 - o ograniczona dłoni i stóp,
 - o ograniczona rozsiana,
 - o uogólniona von Zumbuscha;
- łuszczycy stawów;
- łuszczycy paznokci:
 - o paznokcie naparstkowate – drobne, dobrze ograniczone zagłębienia na powierzchni paznokcia o średnicy około 1 mm,
 - o objaw kropli oliwy – podpaznokciowe grudki łuszczycowe przeświecające przez płytkę jako żółtawe plamy,
 - o onycholiza – oddzielanie się wolnego brzegu paznokcia od macierzy, często z towarzyszącą hiperkeratozą podpaznokciową.

Dodatkowo część dermatologów rozpoznaje postać wysiękową, która charakteryzuje się obecnością lekko wilgotnej, mniej nasilonej łuski pokrywającej zmiany rumieniowe zlokalizowane w fałdach i zgięciach ciała - inni uważają ją za podpostać łuszczycy plackowatej. W klasyfikacjach zagranicznych spotyka się wyodrębnienie podpostaci erythrodermicznej i kroplistej w osobne postaci.

Źródło: OT.4351.7.2016

Epidemiologia

Łuszczycy jest przewlekłą chorobą zapalną skóry dotyczącą ok. 1–3% ogólnej populacji. Szacuje się, że u 70–80% pacjentów zmiany skórne mają niewielkie nasilenie i wymagają jedynie stosowania leków miejscowych. U pozostałych pacjentów nasilenie zmian jest większe i konieczne bywa wdrożenie fototerapii, a nierzadko także leczenia ogólnego. Ocenia się, że u ok. 5–30% pacjentów z łuszczycą występuje łuszczycowe zapalenie stawów, przy czym choroba stawów może pojawić się zarówno u pacjentów z nasilonymi zmianami skórnymi, jak i u tych chorych, u których widoczne są jedynie pojedyncze ogniska łuszczycy na skórze i/lub paznokciach.

Źródło: PTD 2018 cz. I

Na łuszczycę najczęściej chorują osoby rasy białej, szczególnie w północnych regionach Rosji i Norwegii (5-10% populacji). Umiarkowaną częstość zachorowań obserwuje się w Niemczech, Danii, Stanach Zjednoczonych Ameryki (2–3% populacji), a sporadycznie występuje u Indian Ameryki Północnej i Łacińskiej, u ludności zachodniej Afryki i Dalekiego Wschodu. W Polsce, jak się szacuje, łuszczycy występuje u około 2% populacji. Łuszczycy może się ujawnić w każdym wieku, występuje z taką samą częstością u obu płci. U ok. 2/3 chorych łuszczycy ma przebieg łagodny, u pozostałych rozwijają się jej cięższe postaci. Łuszczycy stawowa może współistnieć z łuszczycą zwykłą w 5-30% przypadków. W 75% przypadków choroba pojawia się przed ukończeniem 45 r.ż.

Źródło: OT.4351.7.2016

Rokowanie

Według badania przekrojowego na 210 polskich pacjentach pierwsze objawy łuszczycy występują średnio w wieku 28,5 lat. Natomiast chorobę diagnozuje się średnio w wieku 29,5 r. ż. U pacjentów tych mediana PASI wyniosła: 11,9 (zakres: 1-58,2), DLQI – 10 (zakres: 1-29), BSA – 22 (zakres: 2-99). U ww. pacjentów 40% lekarzy nie było zadowolonych z aktualnie prowadzonego leczenia. Średnio polski pacjent był hospitalizowany 6,2 razy podczas leczenia łuszczycy; mediana liczby hospitalizacji wyniosła: 2 (zakres: 0-60).

Natomiast u 340 pacjentów z Europy Centralnej i Wschodniej, w tym Polski, z ciężką postacią choroby (definiowaną jako PASI ≥ 10 i DLQI > 10) 25% lekarzy uznało aktualnie prowadzone leczenie za satysfakcjonujące, a 75% za niesatysfakcjonujące. W związku z czym intencją lekarzy była zmiana terapii u tych pacjentów, głównie na inhibitory TNF-alfa (u ponad 70%).

Przebieg łuszczycy zwyczajnej jest przewlekły z epizodami zaostrzeń i stabilności. Zakres zmian chorobowych waha się od lekkich postaci z kilkoma subtelnymi grudkami do ciężkiej choroby pokrywającej prawie całe ciało.

Początkowe zmiany mają charakter drobnych grudek do wykwitów (1-2 cm). Zmiany w pełni rozwinięte są większe, wielkości kilku centymetrów i pokryte mocno przylegającymi srebrzystymi łuskami (blaszki łuszczycowe). Powstałe ogniska szerzą się obwodowo, często z tworzeniem obrączek i ustępowaniem w części środkowej. Zmiany, które utrzymują się przez wiele miesięcy i lat są najczęściej zgrubiałe, charakteryzują się nierówną, hiperkeratoczną powierzchnią. Przebieg łuszczycy jest bardzo różnorodny. W typie I charakterystyczne są rozległe wysiewy, z częstymi nawrotami, natomiast w typie II okresy bezobjawowe trwają miesiącami bądź latami, a zmiany łuszczycowe są mniej rozległe.

Łuszczycza jest chorobą o zaskakująco negatywnym wpływie na jakość życia. Pacjenci często rezygnują z aktywności fizycznej, ograniczają także aktywność społeczną i seksualną. Dotyczy to głównie typu I choroby, a sytuację dodatkowo może pogorszyć pojawienie się łuszczycowego zapalenia stawów. Łuszczycza to schorzenie ogólnoustrojowe, związane ze zwiększoną częstością występowania: nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca, otyłości, dyslipidemii, cukrzycy, incydentów zatorowych, które mogą grozić poważnymi następstwami.

Ciężka łuszczycza i łuszczycza stawowa są związane ze wzrostem standaryzowanego wskaźnika śmiertelności. W brytyjskim badaniu wykazano, że mężczyźni z ciężką łuszczycą umierali średnio 3,5 lat wcześniej niż mężczyźni bez tej choroby (95% CI: 1,2; 5,8, $p < 0,001$), natomiast kobiety 4,4 lata wcześniej (95% CI: 2,2; 6,6, $p < 0,001$).

Źródło: OT.4351.7.2016

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane ekspertów

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych – otrzymano 3 opinie. Poniżej przedstawiono informacje zawarte w otrzymanych opiniach.

Tabela 5. Liczebność populacji wnioskowanej na podstawie opinii ekspertów

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
<p>dr n. med. Danuta Nowicka dolnośląska Konsultant Wojewódzka w dziedzinie dermatologii i wenerologii</p>	<p>Liczba chorych objętych programem lekowym B.47 leczenia łuszczycy w Polsce wg sprawozdań NFZ za rok 2018 to ok. 800 pacjentów.</p> <p>25% z nich (ok. 200) to pacjenci z [] łuszczycą. 75% z nich (ok. 600) to pacjenci z [] łuszczycą</p>	<p>Ok. 250-300 nowych pacjentów wchodzi rocznie do programu lekowego leczenia łuszczycy, z tego ok. 25% to pacjenci z umiarkowaną łuszczycą czyli ok. 60-75, a ok. 75% to pacjenci z [] łuszczycą czyli ok. 190-225.</p>	<p>Ok. 50% pacjentów z [] łuszczycą mogłoby otrzymać leczenie certolizumabem tj. szacuję, że byłoby to ok. 30 pacjentów w 1 roku oraz ok. 40 pacjentów w 2 roku.</p> <p>Ok. 5% pacjentów z [] łuszczycą mogłoby otrzymać leczenie certolizumabem tj. szacuję, że byłoby to ok. 10 pacjentów w 1 roku oraz ok. 15 w 2 roku.</p>
<p>prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowa w dziedzinie dermatologii i wenerologii</p>	<p>Ok. 5-10% wszystkich chorych na łuszczycę [].</p> <p>W programie lekowym B.47 obecnie czynnie leczonych jest ok. 800 chorych</p>	<p>Trudno oszacować rocznie chorych włączonych do programu.</p> <p>Ok. 200-250 chorych</p>	<p>Ok. 15-20% chorych włączonych do programu B.47 czyli ok 50 chorych/rok.</p>
<p>dr hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek mazowiecka Konsultant Wojewódzka w dziedzinie dermatologii i wenerologii</p>	<p>Na łuszczycę [] ok. 1 tys. natomiast liczba chorych objętych programem lekowym wg. Sprawozdań NFZ za rok 2018 to 762</p>	<p>Ok. 200-250 osób</p>	<p>Od 10% do 15% pacjentów nowo wchodzących do programu lekowego mogłoby otrzymać leczenie certolizumabem tj. ok. min 20, a max 40 osób rocznie leczonych certolizumabem. Szacunki na podstawie</p>

			liczby pacjentów w programie lekowym
--	--	--	--------------------------------------

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej, przeszukano następujące źródła:

- American Academy of Dermatology (AAD), <https://www.aad.org/>;
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE), <https://kce.fgov.be/>;
- European Dermatology Foundation (EDF), <https://www.euroderm.org/>;
- European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) <https://www.eadv.org/>;
- Guidelines Central (GC), <http://www.guidelinecentral.com>;
- Group for research And Assessment of Psoriasis And Psoriatic Arthritis (GRAPPA), <https://www.grappanetwork.org>;
- Medycyna Praktyczna (MP), <http://www.mp.pl>;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk>;
- National Health and Medical Research Council (NHRC), <https://www.nhmrc.gov.au>;
- National Guideline Clearinghouse (NGC), <https://www.guideline.gov/>;
- New Zealand Guidelines Group (NZGG), <https://www.health.govt.nz/>;
- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD), <http://www.ptderm.pl>;
- Prescrire International, <http://english.prescrire.org/en>;
- The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP), <https://www.racgp.org.au/>;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, <http://www.sign.ac.uk>;
- British Association of Dermatologists, <http://www.bad.org.uk>;
- Trip Database, <https://www.tripdatabase.com/>;

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 10.07.2019 r. W wyniku wyszukiwania na powyższych stronach odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych dotyczących wnioskowanego wskazania.

Opis przedstawiono wyłącznie na podstawie najnowszych dokumentów, tj. takich, które zostały opublikowane nie wcześniej niż w 2012 roku. Istotne jest, iż certolizumab jest lekiem nowym, zarejestrowanym w kwietniu 2018 roku, w związku z czym starsze dokumenty nie będą zawierały żadnych rekomendacji odnoszących się do tego leku.

Wszystkie odnalezione wytyczne praktyki klinicznej zalecają rozpoczęcie terapii lekami biologicznym po niepowodzeniu terapii systemowej np. metotreksatem lub cyklosporyną.

Najnowsze odnalezione wytyczne American Academy of Dermatology (AAD) opublikowane w 2019 roku oraz Polskie Towarzystwo Dermatologiczne wymieniają możliwość zastosowania certolizumabu u pacjentów z łuszczycą [redacted].

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTD 2018 (Polska)	<p>Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część II: łuszczycza umiarkowana do ciężkiej</p> <p>Ogólne zalecenia obejmują skojarzenie terapii miejscowej z kolejnymi liniami leczenia (fototerapią lub terapią układową)</p> <p>Fototerapia</p> <ul style="list-style-type: none"> • fotochemoterapia z wykorzystaniem doustnych lub miejscowych psoralenów – PUVA [ang. psoralen (P) and long-wave ultraviolet radiation (UVA)];

	<ul style="list-style-type: none"> • fototerapię wąskozakresową - UVB 311 nm; alternatywnie dopuszczalne jest stosowanie szerokopasmowego UVB. <p>Terapia układowa konwencjonalna</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cyklosporyna A (CyA) – terapia zalecana głównie jako krótkotrwałe leczenie. • Metotreksat (MTX) – terapia, która może być stosowana dopóki pozostaje skuteczna i dobrze tolerowana przez pacjenta. • Acytretyna - terapia z wyboru w leczeniu łuszczycy krostkowej uogólnionej, stosowana również w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Jedyne leki stosowane ogólnie w łuszczycy, który może być bezpiecznie podawany z terapią PUVA lub UVB. <p>Terapia układowa biologiczna</p> <p>Obecnie w Polsce dostępnych jest 5 różnych leków biologicznych blokujących czynnik martwicy nowotworu α (TNF-α) oraz leki biopodobne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Etanercept; • Infilixymab; • Adalimumab; • Golimumab; • Certolizumab pegol. <p>Dobór danego leku blokującego TNF-α powinien uwzględniać dotychczasowe leczenie, preferencje chorego (np. lek dożylny vs lek podskórny), doświadczenie lekarza prowadzącego oraz specyficzną sytuację pacjenta.</p> <p>Obecnie do leczenia łuszczycy w Europie zostały zarejestrowane dwa przeciwciała monoklonalne blokujące bezpośrednio interleukinę 17 oraz przeciwciała monoklonalne blokujące receptor dla IL-17:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sekukinumab; • Ikszekizumab; • Brodalumab. <p>Lekiem blokującym interleukiny 12 i 23 stosowanym w Polsce jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ustekinumab. <p>Wśród rekomendowanych leków blokujących interleukiny 12 i 23 zarejestrowanych w innych krajach, które prawdopodobnie w najbliższym czasie trafią do lecznictwa w Polsce są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Guselkumab; • Tildrakizumab. <p>Siła rekomendacji: brak danych Konflikt interesów: brak danych</p>
<p>NICE 2012 (aktualizacja z 2017 r.)</p>	<p>U chorych na łuszczycę plackowatą, którzy nie odpowiedzieli na leczenie systemowe, włączając w to cyklosporynę, metotreksat czy acytretynę, kolejnym etapem leczenia stanowią leki biologiczne. Wytyczne rekomendują zastosowanie adalimumabu, etanerceptu, inflixymabu i ustekinumabu w opisanych przypadkach.</p> <p>Leczenie biologiczne może być stosowane u pacjentów, którzy spełniają następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI ≥ 10 (dla ustekinumabu, adalimumabu, etanerceptu, iksekizumabu, ustekinumabu lub sekukinumabu) lub ≥ 20 (dla inflixymabu), • DLQI > 10 (dla ustekinumabu, adalimumabu, etanerceptu, iksekizumabu, ustekinumabu lub sekukinumabu) lub > 18 (dla inflixymabu), • brak odpowiedzi na standardowe leczenie systemowe, w tym cyklosporynę, metotreksat i PUVA, lub przeciwwskazania do ich stosowania. <p>Zmianę na alternatywne leczenie biologiczne należy rozważyć w przypadku braku właściwej odpowiedzi na pierwszy lek biologiczny, w przypadku inflixymabu ocenie należy poddać chorych po 10 tygodniach leczenia, etanerceptu i iksekizumabu i sekukinumabu – po 12 tygodniach, natomiast adalimumabu, ustekinumabu po 16 tygodniach. Zmianę należy również rozważyć gdy lek nie może być tolerowany lub istnieją przeciwwskazania lub początkowo chory odpowiada właściwie na leczenie, lecz później traci tę odpowiedź.</p> <p>Adekwatna odpowiedź w leczeniu powyższymi lekami biologicznymi oznacza:</p> <p>75% zmniejszenie wskaźnika PASI (PASI-75) od momentu rozpoczęcia leczenia lub</p> <p>50% zmniejszenie wskaźnika PASI (PASI-50) i 5-punktowe zmniejszenie wskaźnika DLQI od początku leczenia</p> <p>Leczenie powinno być przerwane, jeśli nie uzyskano zadowalającej poprawy stanu pacjenta po 10–16 tygodniach (w zależności od stosowanego preparatu). Zadowalająca poprawa zdefiniowana jest jako redukcja PASI o 75% lub redukcja PASI o 50% i pięciopunktowa redukcja DLQI</p> <p>Siła rekomendacji: w miejscach, w których zostało użyte słowo „powinno” (<i>ang. should</i>) rekomendacja silna (<i>ang. strong</i>), w miejscach, w których zostało użyte słowo „rozważyć” (<i>ang. consider</i>) rekomendacja warunkowa (<i>ang. conditional</i>)</p>

	<p>Konflikt interesów: szczegółowe informacje zamieszczono na stronie: https://www.nice.org.uk/about/who-we-are/policies-and-procedures</p>
<p>EDF/EADV/IPC 2015/2017 (Europa)</p>	<p>Wytyczne rekomendują zastosowanie terapii biologicznej jako II linii leczenia (adalimumab, etanercept, infliksymab, ustekinumab) u pacjentów z łuszczycą plackowatą umiarkowaną do ciężkiej, u których nie uzyskano odpowiedzi na fototerapię lub klasyczne leczenie systemowe, lub gdy występują przeciwwskazania do stosowania tych terapii. Wytyczne nie rekomendują żadnego z preparatów jako leku pierwszego wyboru. (Siła rekomendacji: ↑↑, oparta na dowodach i konsensusie ekspertów).</p> <p>W wytycznych z 2017 r. dodatkowo ocenie poddano apremilast oraz sekukinumab:</p> <p>Zaleca się stosowanie apremilastu jako leku drugiej linii w leczeniu indukcyjnym i leczeniu długoterminowym (Siła rekomendacji: ↑). W przypadku podwyższonego stężenia enzymów wątrobowych (3-5 krotnie) zaleca się konsultację z hepatologiem przed rozpoczęciem leczenia (Siła rekomendacji: ↑↑). W przypadku występowania obecnie lub w przeszłości choroby nowotworowej zaleca się rozważyć leczenie apremilastem dopiero po konsultacji z onkologiem.</p> <p>Zaleca się leczenie sekukinumabem jako leczenie indukcyjne i leczenie długoterminowe (Siła rekomendacji: ↑↑, oparta na dowodach i porozumieniu). Przy stosowaniu SEK w I lub II linii należy wziąć pod uwagę czynniki indywidualne oraz regionalne rozporządzenia (oparte na konsensusie).</p> <p>Zaleca się leczenie ustekinumabem w II linii u chorych na łuszczycę plackowatą umiarkowaną do ciężkiej, u których leczenie innymi lekami systemowymi jest nieskuteczne, istnieją przeciwwskazania lub brak tolerancji na nie. Zaleca się stosowanie ustekinumabu jako leczenie wstępne oraz jako leczenie długoterminowe (Siła rekomendacji: ↑↑, oparta na dowodach i porozumieniu). Zaleca się leczenie sekukinumabem jako leczenie wstępne i leczenie długoterminowe (Siła rekomendacji: ↑↑)</p> <p>Siła rekomendacji i poziom dowodów: silna rekomendacja ('We recommend . . ' – ↑↑), większość wybrałaby zaproponowaną interwencję.</p> <p>Konflikt interesów: szczegółowe informacje dostępne w załączniku II (https://doi.org/10.1111/jdv.14470.)</p>
<p>BAD 2017 (UK)</p>	<p>Wytyczne Brytyjskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące zastosowania leków biologicznych w leczeniu łuszczycy.</p> <p>Kryteria kwalifikacji do leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia lekami biologicznymi powinna być stosowana u pacjentów wymagających terapii systemowej, po niepowodzeniu leczenia metotreksatem i cyklosporyną (lub gdy terapia tymi lekami nie była tolerowana lub przeciwwskazana), u których łuszczycza wywiera poważny wpływ na funkcjonowanie fizyczne, psychologiczne oraz społeczne (na przykład, wynik formularzy DLQI lub cDLQI > 10, klinicznie istotne objawy depresji/ stanów lękowych) oraz spełniających co najmniej 1 z poniższych kryteriów: (siła rekomendacji: mocna) <ul style="list-style-type: none"> ○ łuszczycza zajmuje duże powierzchnie ciała pacjenta (BSA >10% lub PASI ≥10 lub umiarkowana ocena w skali „physician's global assessment” PGA); ○ występują zlokalizowane ogniska choroby z silnymi objawami, silnie wpływające na funkcjonowanie oraz poziom komfortu życia pacjenta (np.: łuszczycza paznokci, lub zajęcie innych trudnych do leczenia i poważnie wpływających na funkcjonowanie pacjenta miejsc takich jak: twarz, głowa, dłonie, podeszwy stóp, stawy oraz genitalia); • Leczenie biologiczne można włączyć na wcześniejszym etapie (np.: gdy leczenie metotreksatem było nieskuteczne, nietolerowane lub przeciwwskazane) leczenia u pacjentów którzy spełniają kryteria dotyczące zaawansowania choroby i jednocześnie cierpią na łuszczycowe zapalenie stawów, lub cierpią na nawrotową postać łuszczycy (np: objawy szybko powracają po odstawieniu terapii, która nie może być kontynuowana). • Zmiana leczenia na alternatywny lek (w tym biologiczny) powinna być rozważona w następujących sytuacjach: <ul style="list-style-type: none"> ○ nie osiągnięto poprawy zgodnej z minimalnymi kryteriami odpowiedzi; ○ nastąpiła wstępna odpowiedź na leczenie, lecz została ona utracona; ○ aktualnie stosowana terapia biologiczna nie jest tolerowana lub jest przeciwwskazana. <p>Wybór terapii biologicznej – I linia u dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ustekinumab powinien być terapią I linii u pacjentów spełniających kryteria leczenia lekami biologicznymi; (siła rekomendacji: mocna) • Adalimumab powinien być terapią I linii u pacjentów z łuszczycą i podejrzeniem artropatii łuszczycowej; (siła rekomendacji: mocna) • Sekukinumab może być terapią I linii u pacjentów z lub bez ŁZS; (siła rekomendacji: słaba) <p>Wybór terapii biologicznej – II linia u dorosłych</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku niepowodzenia terapii I linii należy rozważyć każdy inny z dostępnych leków biologicznych; • Inflixymab powinien być stosowany u pacjentów z ciężką postacią choroby lub gdy pozostałe dostępne opcje leczenia okazały się nieskuteczne; (siła rekomendacji: mocna)

	Zalecane dzieciom i młodzieży leki biologiczne to: adalimumab (wiek ≥ 4 lata), etanercept (≥ 6 lat) lub ustekinumab (≥ 12 lat) (Siła rekomendacji: mocna)
	<p>Siła rekomendacji: Mocna: korzyści ze stosowania interwencji przewyższają ryzyko Słaba: korzyści jak i ryzyko stosowania interwencji jest na tym samym poziomie</p> <p>Konflikt interesów: szczegółowe informacje dostępne w pełnym tekście</p>
AAD 2019 USA	<p>Wytyczne odnoszące się do postępowania w leczeniu łuszczycy lekami biologicznymi.</p> <p>Wśród Inhibitorów TNF-α możliwych do zastosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim wytyczne zalecają: (Siła rekomendacji: A)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Etanercept: podawany podskórnie 50 mg dwa razy w tygodniu przez 12 tygodni; • Infliximab: podawany w postaci infuzji dożylniej 5 mg / kg w 0, 2 i 6 tygodniu; • Adalimumab: podawany podskórnie 80 mg (2 x 40 mg w dawce początkowej), a następnie wstrzyknięcie podskórne w dawce 40 mg co tydzień; • Certolizumab: 400 mg, lub w przypadku pacjentów o masie ciała <90 kg: początkowo 400 mg w 2 i 4 tygodniu. <p>Certolizumab prawdopodobnie ma cechy klasowe podobne do innych inhibitorów TNF-a w odniesieniu do kombinacji leczenia, skuteczności w obszarach trudnych do leczenia i prawdopodobnie immunogenności. Niemniej jednak nie ma dostępnych dowodów potwierdzających te założenia, a stwierdzenia te opierają się na ekstrapolacji danych z innych inhibitorów TNF-a.</p> <p>Inhibitory IL-12 / IL-23 możliwe do zastosowania wytyczne wymieniają: Ustekinumab: (a) Dla pacjentów ważących ≤ 100 kg: 45 mg podanych podskórnie początkowo i 4 tygodnie później (b) Dla pacjentów ważących > 100 kg: 90 mg podanych podskórnie początkowo i 4 tygodnie później (Siła rekomendacji: mocna)</p> <p>Inhibitory IL-17: zalecane jako opcja monoterapii u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (Siła rekomendacji: A)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Secukinumab: 300 mg podawany podskórnie w tygodniu 0, 1, 2, 3 i 4; • Ixekizumab: 160 mg podawany podskórnie, a następnie 80 mg w tygodniu 2, 4, 6, 8, 10, 12 • Brodalumab 210 mg podawany podskórnie w 0, 1, 2 tygodniu <p>Inhibitory IL-23:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tildrakizumab - zalecana dawka wynosi 100 mg podawana podskórnie przez lekarza w tygodniu 0 i 4, a następnie co 12 tygodni. • Risankizumab (aktualnie nie jest jeszcze zatwierdzony przez FDA) • Guselkumab.
	<p>Siła rekomendacji: A: Zalecenia oparte na spójnych i dobrej jakości dowodach, zorientowanych na pacjenta.</p> <p>Konflikt interesów: wybrani autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów (szczegółowe informacje dostępne w publikacji)</p>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 7. Technologie opcjonalne na podstawie opinii ekspertów

Ekspert	Aktualnie stosowane technologie	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	
		Aktualnie	W przypadku objęcia refundacją			
Łuszczycy plackowatej						
dr n. med. Danuta Nowicka dolnośląska Konsultant Wojewódzka w dziedzinie dermatologii i wenerologii	<i>Inflixymab</i>	100%	50%	<i>Inflixymab</i>	<i>Inflixymab bo jedyny refundowany w tej populacji</i>	<i>Brak innej technologii lekowej dla tej grupy pacjentów</i>
prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowa w dziedzinie	<i>Inflixymab</i>	-	-	<i>Inflixymab</i>	-	<i>Wszystkie technologie skutecznie pozwalają na</i>

dermatologii i wenerologii						osiągnięcie PASI 75 Źródło: Konsensus PTD 2018
dr hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek mazowiecka Konsultant Wojewódzka w dziedzinie dermatologii i wenerologii	<i>Inflixymab (jedyne leki w programie NFZ dla PASI >10)</i> <i>Adalimumab, etanercept, ustekinumab, sekukinumab, iksekizumab</i>	100%	70%	<i>Adalimumab i biosimilary TNF-afa</i>	IL-23	Rekomendacje PTD oraz dane z zagranicznych konferencji i kongresów dermatologicznych
Łuszczycy plackowatej						
dr n. med. Danuta Nowicka dolnośląska Konsultant Wojewódzka w dziedzinie dermatologii i wenerologii	<i>sekukinumab, iksekizumab</i>	Ponad 60%	Bez zmian	<i>adalimumab</i>	<i>sekukinumab, iksekizumab</i>	Nowe interleukiny są chętniej stosowane, również z racji możliwości leczenia przez 96 tyg.
	<i>Inflixymab</i>	10%	5%			Certolizumab będzie chętniej stosowany od INF z racji łatwiejszego podania
	<i>Ustekinumab</i>	15%	Bez zmian			Udział UST będzie spadał na rzecz interleukin-17
	<i>Etanercept</i>	Ok. 1%	Ok. 1%			Niewielki odsetek stosowania tego leku
	<i>adalimumab</i>	15%	Bez zmian			Udział ADA będzie spadał na rzecz interleukin-17
prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowa w dziedzinie dermatologii i wenerologii	<i>Etanercept, ustekinumab, sekukinumab, iksekizumab, adalimumab</i>	-	-	<i>Etanercept, ustekinumab, adalimumab</i>	-	
dr hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek mazowiecka Konsultant Wojewódzka w dziedzinie dermatologii i wenerologii	<i>Inflixymab, Etanercept, ustekinumab, adalimumab</i>	90%	75%	<i>Adalimumab i biosimilary TNF-afa</i>	IL-23	Rekomendacje PTD oraz dane z zagranicznych konferencji i kongresów dermatologicznych
	<i>sekukinumab, iksekizumab</i>	10%	10%			

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2019 r., obecnie w ramach programu leczenia łuszczycy plackowatej (kod ICD-10 L40.0; załącznik B.47) finansowane są następujące substancje: adalimumab, etanercept, inflixymab, iksekizumab, sekukinumab, ustekinumab.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 8. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu – program lekowy B.47

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
1050.1, blokery TNF - adalimumab					
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg	1 amp.-strzyk. 0,4 ml	08715131019761	499,54	524,52	524,52
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strzyk. 0,8 ml	08715131019808	1998,17	2098,08	2098,08
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,8 ml	08715131019792	1998,17	2098,08	2098,08
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	6 amp.-strzyk. 0,8 ml	08715131019754	5994,52	6294,25	6294,25
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	6 wstrzykiwaczy 0,8 ml	08715131019747	5994,52	6294,25	6294,25
Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	05909990005055	2455,11	2577,87	2102,67
Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg	2 amp. - strzyk. z zabezpieczeniem	07613421020897	1944,00	2041,20	2041,20
Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg	2 wstrzykiwacze	07613421020880	1944,00	2041,20	2041,20
Imraldi, roztwór do wstrzykiwań we ampułko-strzykawce, 40 mg	2 amp.-strzyk. 0,8 ml + 2 gaziki	08809593170150	2002,54	2102,67	2102,67
Imraldi, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,8 ml + 2 gaziki	08809593170167	2002,54	2102,67	2102,67
1050.2, blokery TNF - etanercept					
Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg	4 amp.-strzyk. 0,51 ml	08809593170983	1137,24	1194,10	1194,10
Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-wstrz.po 1 ml	08809593170969	2274,48	2388,20	2388,20
Benepali, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz.po 1 ml	08809593170976	2274,48	2388,20	2388,20
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	05909990777938	1890,00	1984,50	1573,43
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-strz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	05909990618255	2754,00	2891,70	2891,70
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	05909990712755	2754,00	2891,70	2891,70
Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg	4 amp.-strzyk. 0,5 ml	09002260025770	1498,50	1573,43	1573,43
Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	4 amp.-strzyk.	09002260025794	2997,00	3146,85	3146,85
Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	4 wstrzykiwacze 1 ml	09002260025787	2997,00	3146,85	3146,85
1050.3, blokery TNF - infliksymab					
Flixabi, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05713219492751	939,60	986,58	986,58
Remsima, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05909991086305	1289,52	1354,00	986,58
Zessly, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	07613421020903	810,00	850,50	850,50
1184.0, iksekizumab					
Taltz, roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/1 ml	2 wstrzykiwacze	05909991282950	9280,85	9744,89	9744,89
1180.0, sekukinumab					
Cosentyx, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml	2 amp.-strz.; 2 wstrz.	05909991203832	4699,99	4934,99	4934,99
1107.0, ustekinumab					
Stelara, roztwór do wstrzykiwań, 45 mg	1 amp.-strz.	05909997077505	12362,76	12980,90	12980,90

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>[redacted]</p>	<p>„W Polsce pacjenci [redacted] postacią łuszczycy plackowatej leczeni są w ramach programu lekowego B.47. Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0) za pomocą infliksymabu, adalimumabu, etanerceptu, iksekizumabu, sekukinumabu oraz ustekinumabu. Jako technologię opcjonalną dla ocenianej technologii przyjęto [redacted] łuszczycą plackowatą. [redacted]</p>	<p>Wybór wnioskodawcy jest zgodny rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań tj. przedstawiono porównanie technologii wnioskowanej z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. Agencja zwraca jednak uwagę, że pominięcie porównania z innymi lekami dostępnymi w programie lekowym B.47, uniemożliwia wiarygodne wnioskowanie co do zasadności objęcia refundacją ocenianej technologii.</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p>

Komentarz Agencji

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

⁷ http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.

Aktualnie procedowane zlecenie MZ dotyczące zmian w programie lekowym B.47

W ramach aktualizacji informacji dotyczących produktów leczniczych, [REDAKTOWANE], poniżej przedstawiono opinię Rady Przejrzystości dotyczącą oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: B.47 "Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)".

Opinia Rady Przejrzystości⁸ z uwzględnieniem opracowania Agencji⁹ została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia, pismem z dnia 24.05.2019 r., znak PLR.4604.491.2019.KŻ oraz uzupełnienia zlecenia z dnia 5.06.2019, znak PLR.4604.491.2019.2.KŻ.

W ramach opracowania Agencji przedstawiono i omówiono zakres proponowanych zmian w treści programu lekowego, wśród których główne zmiany dotyczyły:

- rozszerzenia katalogu leków możliwych do stosowania u pacjentów z łuszczycą plackowatą o umiarkowanym nasileniu (PASI >10) o adalimumab, etanercept i ustekinumab;
- ujednoczenia czasu leczenia wszystkimi lekami objętymi programem i jednoczesnego wydłużenia czasu leczenia adalimumabem, etanerceptem i ustekinumabem do 96 tygodni;
- możliwości zmiany leku w ramach programu w przypadku stwierdzenia jego nieskuteczności;
- obniżenie wymaganej wartości PASI (> 7) u pacjenta w przypadku ponownej kwalifikacji do programu lekowego.

Opinia Rady Przejrzystości nr 122/2019 z dnia 15 lipca 2019 r. uznała za zasadne wprowadzenie zmian zapisów programu lekowego B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” z wyjątkiem zmiany w kryteriach ponownego włączenia do programu, odnoszącej się do obniżenia wartości wskaźnika PASI z 10 do 7. Rada Przejrzystości uznała również za warunkowo zasadną zmianę zapisu dot. przerwania leczenia w przypadku braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie pod warunkiem uzupełnienia brzmienia tego zapisu.

⁸ <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6106-122-2019-zlc>

⁹ Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” (raport nr. OT.4320.10.2019)

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci ██████████ ██████████ j łuszczycą plackowatą	Pacjenci z innym typem łuszczycy niż łuszczycyca plackowata Badania na zdrowych ochotnikach	–
Interwencja	Certolizumab pegol	Certolizumab pegol stosowany w innej dawce niż dopuszczona w ramach wnioskowanego programu lekowego	–
Komparatory	██████████ ██	Komparatory niepozwalające na porównanie pośrednie Dawkowanie zdefiniowanych komparatorów niezgodne z ChPL	–
Punkty końcowe	Skuteczność leczenia: • PASI 75; • PASI 90; • PGA Bezpieczeństwo leczenia: • zdarzenia niepożądane	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia Sposób raportowania wyników uniemożliwiający wykorzystanie ich w niniejszej analizie	–
Typ badań	Badania z grupą kontrolną Badania randomizowane z grupą kontrolną Badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa) Analizy post hoc badań włączonych do przeglądu	Opisy przypadków Odpowiedzi/komentarze na badania Badania poglądowe Badania retrospektywne Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełnotekstowych (dane z publikacji pełnotekstowe traktowano jako nadrzędne) Analizy post hoc badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji	–
Inne	Dorośli pacjenci ██████████ ██████████ łuszczycą plackowatą	Pacjenci z innym typem łuszczycy niż łuszczycyca plackowata Badania na zdrowych ochotnikach	–

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Wnioskodawca przeszukał w dniach 29.10.2018 r. następujące systemy bazy danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (PubMed),

- EMBASE (EMBASE.com),
- *The Cochrane Library*,

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych;
- wyszukiwarek internetowych;
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>;
- materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W toku przeszukiwania baz danych odnaleziono i włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa 9 badań randomizowanych, oceniających bezpieczeństwo i skuteczność certolizumabu pegol oraz [REDAKTOWANE] w leczeniu pacjentów [REDAKTOWANE] postacią łuszczycy plackowatej:

- badanie CIMPACT (certolizumab 200mg Q2W/certolizumab 400mg Q2W vs placebo lub etanercept);
- badanie CIMPASI (certolizumab 200mg Q2W/certolizumab 400mg Q2W vs placebo);
- badanie Reich 2012 (certolizumab 200mg Q2W/certolizumab 400mg Q2W vs placebo);

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Próby kliniczne stanowiły wieloośrodkowe, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących certolizumab pegol z [REDAKTOWANE] we wnioskowanym wskazaniu.

Na podstawie zidentyfikowanych badań możliwe było jedynie wykonanie porównania pośredniego certolizumabu z [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Nie zidentyfikowano żadnej pracy opisującej efektywność praktyczną.

Do analizy włączono jeden przegląd systematyczny (Sbidian 2017), który spełniał predefiniowane kryteria włączenia. Dokonano w nim porównania obecnie dostępnych terapii w łuszczycy plackowatej. Wyniki publikacji Sbidian przedstawiono w rozdziale 4.2.2. *Informacje na podstawie innych źródeł*.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Cimzia oceniono w dwóch badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo (CIMPASI i Reich 2012) oraz jednym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo i aktywne leczenie (CIMPACT) z udziałem pacjentów w wieku ≥ 18 lat z przewlekłą łuszczycą plackowatą o [REDAKTOWANE] z PASI ≥ 12 , BSA $\geq 10\%$, PGA ≥ 3 . Średnia wartość PASI w momencie kwalifikacji do badań wynosiła >20 .

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniach oceniających skuteczność certolizumabu była redukcja wskaźnika PASI uwzględniającego rozległość i nasilenie zmian skórnych o 75% w stosunku do wartości początkowej w 12 lub 16 tygodniu i PGA (globalna ocena ang. *Physician Global Assessment*).

W badaniach CIMPACT oraz CIMPASI pacjentów przydzielano losowo do grupy otrzymującej placebo, grupy leczenia produktem certolizumab w dawce 200 mg co 2 tygodnie (po wstępnym podaniu dawki nasycającej produktu Cimzia 400 mg w tygodniach 0., 2. i 4.) lub grupy leczenia produktem Cimzia w dawce 400 mg co 2 tygodnie. W tygodniu 16 pacjenci którzy uzyskali odpowiedź na leczenie byli ponownie randomizowani lub kontynuowali pierwotne leczenie produktem Cimzia w dawce pierwotnej. Leczenie kontynuowano do 48 tyg.

W badaniu CIMPASI, pacjenci z niedostateczną odpowiedzią na leczenie w tygodniu 16. (nieuzyskujący odpowiedzi PASI 50) kwalifikowali się do zastosowania produktu Cimzia w dawce 400 mg co 2 tygodnie do tygodnia 48. metodą próby otwartej. Z kolei w badaniu CIMPACT, uczestnicy, którzy w tygodniu 16. nie uzyskali odpowiedzi PASI 75 byli wycofywani z randomizacji i otrzymywali leczenie produktem Cimzia w dawce 400 mg co 2 tygodnie. Leczenie kontynuowano do 48 tyg.

W badaniu Reich 2012 pacjentów przydzielano losowo do grupy otrzymującej placebo, do grupy leczenia certolizumabem w dawce 200 mg lub 400 mg co 2 tygodnie. Leczenie kontynuowano do 10 tyg., po czym pacjentów którzy początkowo odpowiedzieli na leczenie ale tę odpowiedź utracili, włączano do trwającej 12 tyg. fazy kolejnego leczenia.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabelach poniżej przedstawiono charakterystyki badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka wybranych badań

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania dotyczące certolizumabu			
Akronim badania CIMPACT Źródło finansowania Badanie sponsorowane przez firmę UCB Biopharma S.P.R.L.	Badanie 3 fazy: prospektywne randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, wielośrodkowe, cross-over Interwencja Certolizumab pegol 200 mg Q2W Certolizumab pegol 400 mg Q2W Komparator Placebo Etanercept Czas obserwacji 48 tygodni Hipoteza Superiority	Kryteria włączenia Dorośli pacjenci z łuszczycą plackowatą, mający utrzymujące się przez ≥ 6 miesięcy: PASI ≥ 12 , BSA $\geq 10\%$, PGA ≥ 3 w 5-punktowej skali i byli kandydatami dla terapii systemowej, fototerapii, fotochemioterapii. Kryteria wykluczenia Uprzednio leczeni certolizumabem, etanerceptem lub więcej niż dwoma lekami biologicznymi. Pierwotny brak odpowiedzi na jakiegokolwiek leczenie biologiczne (brak odpowiedzi w przebiegu 12 miesięcy) lub wtórny braku odpowiedzi na więcej niż 1 lek biologiczny (w przypadku, gdy pacjenci początkowo uzyskali odpowiedź na leczenie i zaprzestali leczenia po 12 tygodniu w wyniku utraty odpowiedzi). Łuszczycyca erytrodermiczna, łuszczycyca kropelkowa, łuszczycyca krostkowa uogólniona; Występujące w wywiadzie obecne lub nawracające infekcje, włączając aktywną lub utajoną gruźlicę (test uwalniania interferonu γ) lub u pacjentów narażonych na duże ryzyko infekcji; Występujące w wywiadzie zaburzenia limfoproliferacyjne, włączając chłoniaki; Występujące w wywiadzie nowotwory złośliwe oraz choroby demielinizacyjne centralnego układu nerwowego; Zastoinowa niewydolność serca; Karmienie piersią, ciąża lub planowanie ciąży; Posiadanie partnerki, która planuje zajście w ciążę w trakcie badania lub do 3-5 miesięcy po ostatniej dawce badanego leku. Liczba pacjentów N= 559 (ITT) Interwencja: n = 165 dla CER 200 mg n = 167 dla CER 400 mg Komparator: n= 57 dla Placebo n = 170 dla ETN	Pierwszorzędowy PASI 75 (w tygodniu 12.) Pozostałe PGA, PASI 75 (w tygodniu 16.), PASI 90 (w tygodniu 12. i 16.)

<p>Akronim badania CIMPASI</p> <p>Źródło finansowania Badanie sponsorowane przez firmę UCB Biopharma S.P.R.L.</p>	<p>Badanie 2 - 3 fazy: prospektywne, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, wielośrodkowe, cross-over</p> <p>Interwencja Certolizumab pegol 200 mg Q2W Certolizumab pegol 400 mg Q2W</p> <p>Komparator Placebo</p> <p>Czas obserwacji 48 tygodni</p> <p>Hipoteza Superiority</p>	<p>Kryteria włączenia Dorośli pacjenci z łuszczycą plackowatą, mający utrzymujące się przez ≥ 6 miesięcy: PASI ≥ 12, BSA $\geq 10\%$, PGA ≥ 3 w 5-punktowej skali i byli kandydatami dla terapii systemowej, fototerapii, fotochemioterapii.</p> <p>Kryteria wykluczenia Uprzednio leczeni certolizumabem lub więcej niż dwoma lekami biologicznymi (włączając inne biologiczne leki anti-TNF α). Pierwotny brak odpowiedzi na jakiegokolwiek leczenie biologiczne (brak odpowiedzi w przeciągu 12 miesięcy) lub wtórny braku odpowiedzi na więcej niż 1 lek biologiczny (w przypadku, gdy początkowo pacjenci uzyskali odpowiedź na leczenie i zaprzestali leczenia po 12 tygodniu w wyniku utraty odpowiedzi). Łuszczycyca erytrodermiczna, łuszczycyca kropelkowa, łuszczycyca krostkowa uogólniona; Występujące w wywiadzie nawracające infekcje bakteryjne, grzybiczne, wirusowe, włączając aktywną lub utajoną gruźlicę (test uwalniania interferonu γ) lub narażonych na duże ryzyko infekcji; Występujące w wywiadzie zaburzenia limfoproliferacyjne; Występujące w wywiadzie choroby demielinizacyjne centralnego układu nerwowego; Zastoinowa niewydolność serca; Karmienie piersią, ciąża lub planowanie ciąży do 3 miesięcy po ostatniej dawce badanego leku.</p> <p>Liczba pacjentów N= 461 (ITT) Interwencja: n = 186 dla CER 200 mg n = 175 dla CER 400 mg Komparator: n = 100 dla Placebo</p>	<p>Pierwszorzędowy PASI 75, PGA</p> <p>Pozostałe PASI 90, DLQI</p>
<p>Akronim badania Reich 2012</p> <p>Źródło finansowania Badanie sponsorowane przez firmę UCB Pharma.</p>	<p>Badanie 2 fazy: prospektywne, wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, równoległe</p> <p>Interwencja Certolizumab pegol 200 mg Q2W Certolizumab pegol 400 mg Q2W</p> <p>Komparator Placebo</p> <p>Czas obserwacji 36 tygodni (+ 12 tygodni w rozszerzonej wersji badania „re-treatment” obejmującej część populacji)</p> <p>Hipoteza Brak hipotezy</p>	<p>Kryteria włączenia Kobiety i mężczyźni powyżej 18 roku życia z łuszczycą plackowatą, zdefiniowanej jako PASI $\geq 10\%$, BSA, ≥ 12 PASI; Kandydaci do terapii systemowej lub fototerapii.</p> <p>Kryteria wykluczenia Występujące w wywiadzie przewlekłe infekcje; Gruźlica; Niekontrolowane choroby nerek, wątroby, żołądkowo-jelitowe, endokrynologiczne, płuc, sercowe, neurologiczne lub mózgu; Aktywny nowotwór złośliwy lub występowanie w historii nowotworu złośliwego; Znaczące reakcje niepożądane na leczenie biologiczne lub glikol polietylenowy; Kobiety zdolne rozrodczo w trakcie badania powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji oraz przez 12 tygodni po ostatniej dawce; Zakazane leczenie infliksymabem, adalimumabem, alefaceptem, lub jakimkolwiek lekiem antyłuszczycowym na 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania; Zakaz stosowania etanerceptu na 3 miesiące przed rozpoczęciem badania; Zakaz stosowania efalizumbu na 2 miesiące przed rozpoczęciem badania;</p>	<p>Pierwszorzędowy PASI 75, PGA</p> <p>Pozostałe PASI 50, PASI 90, Czas do odpowiedzi PASI 75, Czas do nawrotu choroby, Zmiana początkowej wartości BSA, DLQI, PGA (w tygodniu 12.)</p>

		<p>Zakaz leczenia: systemowego retinoidami, systemowego leczenia immunosupresyjnego (np. metotreksat, cyklosporyna, azatiopryna, tiouguanina), systemowego leczenia estrami kwasu fumarowego, systemowego leczenia kortykosteroidami, kortykosteroidami silnymi powierzchniowymi (klasy I i II), fototerapii, fotochemioterapia na jeden miesiąc przed rozpoczęciem badania;</p> <p>Używanie umiarkowanych kortykosteroidów powierzchniowych (klasa III -V), analogów witaminy D, powierzchniowych retinoidów, keratoliza, smoła węglowa wzbronione na 2 tygodnie przed rozpoczęciem badania z wyjątkiem używania na skalp, wewnętrzną część dłoni, podeszwy stóp, pachwiny, fałdy analne.</p> <p>Liczba pacjentów N = 176 (ITT)</p> <p>Interwencja: n = 59 dla CER 200 mg n = 58 dla CER 400 mg</p> <p>Komparator: n = 59 dla Placebo.</p>	
Badania dotyczące			
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

BSA - Ocena powierzchni ciała zajętej przez zmiany łuszczycowe (ang. *Body Surface Area*); **PASI** – ang. *Psoriasis Area and Severity Index*; **PGA** – ang. *Physician's Global Assessment*; PUVA - terapia skojarzona psoralenami i UVA; CER – Certolizumab Pegol; **ETN** – etanercept; **NAPSI** - wskaźnik ciężkości przebiegu łuszczycy paznokci (ang. *Nail Psoriasis Severity Index*); **DLQI** – wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych (ang. *Dermatology Life Quality Index*)

Tabela 12. Charakterystyka uwzględnionego opracowania wtórnego

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji
<p>Sbidian 2017</p> <p>Źródło finansowania Opracowanie pochodzi z Cochrane Database of Systematic Reviews i nie było finansowane przez wewnętrzne źródła. Wymienionymi zewnętrznymi źródłami są: National Institute for Health Research (NIHR) – będący największym pojedynczym źródłem finansowania dla Cochrane Skin Group oraz Francuskie Towarzystwo Dermatologiczne - The French Society of Dermatology (SFD)</p>	<p>Cel Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa konwencjonalnych środków układowych, małych cząsteczek, inhibitorów czynnika martwicy nowotworu-alfa, leków blokujących szlak interleukiny-12/23, interleukiny-17 oraz interleukiny-23 oraz innych leków biologicznych u pacjentów z łuszczycą o nasileniu [redacted]; ustalenie rankingu tych terapii zgodnie z ich skutecznością i bezpieczeństwem.</p> <p>Przeszukane bazy The Cochrane Skin Specialised Register, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, Embase, LILACS</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem Wyszukiwano badania opublikowane do grudnia 2016 r.</p>	<p>Populacja Dorośli pacjenci z [redacted] łuszczycą plackowatą wymagający leczenia układowego lub dorośli pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów, których skóra została zdiagnozowana klinicznie jako łuszczycą [redacted] będący na którymkolwiek etapie leczenia.</p> <p>Interwencja</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konwencjonalne leczenie układowe <ul style="list-style-type: none"> ◦ estry kwasu fumarowego ◦ acytretyna ◦ cyklosporyna ◦ metotreksat • Małe molekuly <ul style="list-style-type: none"> ◦ apremilast ◦ tofacytyn b ◦ ponesimod • Inhibitory czynnika martwicy nowotworu-alfa <ul style="list-style-type: none"> ◦ infl ksymb ◦ etanercept ◦ adalimumab ◦ certolizumab • Inhibitory interleukiny-12/23 <ul style="list-style-type: none"> ◦ ustekinumab • Inhibitory interleukiny-17 <ul style="list-style-type: none"> ◦ sekukinumab ◦ brodalumab ◦ Iksekizumab • Inhibitory interleukiny-23 <ul style="list-style-type: none"> ◦ tildrakizumab ◦ guselkumab • Inne leczenie biologiczne <p>Komparator</p> <ul style="list-style-type: none"> • Którykolwiek z wyżej wymienionych terapii • Placebo • inne leczenie, nie będące podstawowym przedmiotem zainteresowania, ale wykorzystywane w celu przeprowadzenia analizy sieciowej, np. leczenie miejscowe lub fototerapia. <p>Metodyka Do przeglądu włączano randomizowane badania kliniczne pochodzące z przeszukiwanych baz. Trzy grupy składające się z dwóch autorów recenzujących niezależnie podjęły się selekcji badań, ekstrakcji danych, oceny ryzyka błędów oraz przeprowadzenia analizy. Dokonano syntezy ilościowej za pomocą porównania parami oraz metaanalizy sieciowej, w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa terapii oraz uszeregowania ich zgodnie z ich efektywnością.</p> <p>Wszystkie badania włączone do przeglądu były ograniczone do fazy indukcji (ocena wcześniej niż 24 tygodnie po randomizacji);</p>

		wszystkie badania uwzględnione w metaanalizie sieciowej zawierały obserwacje przeprowadzone między 12 a 16 tygodniem po randomizacji.
--	--	---

Tabela 13. Definicje punktów końcowych uwzględnionych w analizie

Punkt końcowy	Definicja
Skuteczność — punkty uwzględnione w analizie	
PASI 75	Redukcja wskaźnika PASI (ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i>) określającego rozległość i nasilenie zmian skórnych o 75% względem wartości początkowej
PASI 90	Redukcja wskaźnika PASI (ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i>) określającego rozległość i nasilenie zmian skórnych o 90% względem wartości początkowej
PGA	Ocena odpowiedzi na leczenie wg skali PGA (ang. <i>Physician's Global Assessment</i>) określającej nasilenie zmian łuszczycowych

Tabela 14. Wejściowa charakterystyka pacjentów w badaniach włączanych badań CIMPACT, CIMPASI, Reich 2012

Badanie	Grupa badana (n)	Wiek [lata (SD)]	Czas trwania choroby [lata(SD)]	PASI [średnia (SD)]	PGA n (%)	BSA [średnia (SD)]	DLQI [średnia (SD)]	Wcześniejsze stosowanie leków biologicznych n (%)
CIMPACT	CER 200 mg Q2W = 165	46,7 (13,5)	19,5 (13,2)	21,4 (8,8)	Umiarkowane: 114(69,1) Ciężkie: 51(30,9)	28,1 (16,7)	12,8 (7,0)	44 (26,7)
	CER 400 Q2W mg = 167	45,4 (12,4)	17,8 (11,5)	20,8 (7,7)	Umiarkowane: 113(67,7) Ciężkie: 54(32,3)	27,6 (15,3)	15,3 (7,3)	48 (28,7)
	ETN = 170	44,6 (14,1)	17,4 (12,0)	21,0 (8,2)	Umiarkowane: 115(67,6) Ciężkie: 55(32,4)	27,5 (15,5)	14,1 (7,4)	51 (30,0)
	Placebo = 57	46,5 (12,5)	18,9 (12,9)	19,1 (7,1)	Umiarkowane: 40(70,2) Ciężkie: 17(29,8)	24,3 (13,8)	13,2 (7,6)	11 (19,3)
CIMPASI I i CIMPASI II	CER 200 mg Q2W = 186	45,6 (13,2)	17,7 (12,9)	19,2 (7,2)	Umiarkowane: 128(68,8) Ciężkie: 58(31,2)	23,5 (14,9)	14,2 (7,4)	62 (33,3)
	CER 400 mg Q2W = 175	45,0 (12,9)	18,5 (12,6)	19,6 (7,3)	Umiarkowane: 127(72,0) Ciężkie: 49(28,0)	23,6 (14,3)	13,7 (6,9)	59 (33,7)
	Placebo = 100	45,7 (13,8)	17,0 (12,6)	18,6 (6,6)	Umiarkowane: 72(72,0) Ciężkie: 28(28,0)	23,1 (13,6)	13,4 (7,8)	29 (29,0)
Reich 2012*	CER 200 mg Q2W = 59	43,3 (10,1)	21,0 (11,4)	21,4 (8,2)	Umiarkowane: 10(17) Umiarkowane do ciężkiego: 28(47) Ciężkie: 21(36)	26,7 (16,5)	b.d.	13 (22)
	CER 400 mg Q2W = 58	43,6 (12,4)	19,6 (9,8)	22,0 (8,1)	Umiarkowane: 9(16) Umiarkowane do ciężkiego: 31(54) Ciężkie: 17(30)	28,4 (14,3)	b.d.	14 (24)
	Placebo = 59	43,3 (12,8)	19,7 (11,9)	22,6 (8,8)	Umiarkowane: 7(12) Umiarkowane do ciężkiego:	30,1 (17,7)	b.d.	14 (24)

					31(53) Ciężkie: 21(36)			
--	--	--	--	--	------------------------------	--	--	--

CER - certolizumab pegol

* wyniki dotyczą tylko leków biologicznych z rodziny inhibitorów TNF α

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
C MPACT	NISKIE	NISKIE	NISKIE	NISKIE	NIEZNANE	NISKIE	NIEZNANE
CIMPASI	NISKIE	NISKIE	NISKIE	NIEZNANE	NIEZNANE	NISKIE	NIEZNANE
Reich 2012	NISKIE	NISKIE	NISKIE	NIEZNANE	NIEZNANE	NISKIE	NIEZNANE

OGRANICZENIA WEDŁUG WNIOSKODAWCY

Ograniczenia analizy

- brak przedstawienia statystyk dotyczących bezpieczeństwa spowodowaną heterogenicznością włączonych badań;
- nie zidentyfikowano ani jednej publikacji dotyczącej efektywności praktycznej dla certolizumabu pegol, co implikuje brak odniesienia wyników badań do rzeczywistej praktyki klinicznej.

Ograniczenia dostępnych danych

- dane dotyczące punktów końcowych tj. PASI 75, PASI 90 i PGA w badaniu [redacted] odczytano przy użyciu programu WebPlotDigitizer;
- badania CIMPACT, CIMPASI, Reich 2012 i [redacted] charakteryzują się nieznanym ryzykiem błędu systematycznego, ma to związek z odsetkiem niekompletnych danych niezaadresowanych wyższym niż 10%.
- badanie [redacted] niesie nieznane ryzyko, co wiąże się z brakiem opisanego sposobu randomizacji;
- badania CIMPASI, [redacted] oceniono jako niosące nieznane ryzyko błędu systematycznego ze względu na braku zaślepienia oceny efektów;
- różny odsetek pacjentów uprzednio leczonych terapią biologiczną - w przypadku badania [redacted] wcześniejsze przyjmowanie leczenia biologicznego stanowiło kryterium wykluczenia a w badaniach [redacted] odsetek przyjmujących leczenie biologiczne w przeszłości był nieznanymi;
- różnice w czasie oceny bezpieczeństwa leczenia w przypadku [redacted] (od 10 do 30 tygodnia);
- różnice w sposobie raportowania zdarzeń niepożądanych. W CIMPACT i CIMPASI raportowano zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia a badaniach dotyczących [redacted] zdarzenia niepożądane;

- różny czas trwania indukcji w przypadku obu leków i wynikające przez to różne punkty czasowe oceny odpowiedzi.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. Jako komparator w analizie klinicznej wnioskodawca wskazał [REDACTED], nie przeprowadzono jednak wyszukiwania badań klinicznych umożliwiających porównanie certolizumabu z pozostałymi technologiami które zgodnie z założeniami wnioskodawcy finansowane **byłyby**

[REDACTED].
Uzasadnienie wnioskodawcy oraz komentarz Agencji dotyczący wyboru komparatora przedstawiono w rozdziale 3.6. *Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę.*

2. Średnia wejściowa wartość PASI u pacjentów włączanych do badań CIMPAS, CIMPACT, Reich 2012 wynosiła ≥ 20 , [REDACTED]
3. Kryteria włączenia do programu lekowego obejmują pacjentów z PASI >10, natomiast do badań włączano pacjentów z PASI >12.
4. Ocena pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniu Reich 2012 (PASI 75) przeprowadzana była w 12 tyg., natomiast w pozostałych badaniach oceniających skuteczność certolizumabu, PASI 75 oceniano również w 16 tyg. [REDACTED]

[REDACTED]
Okres obserwacji w badaniach dotyczących certolizumabu wynosił 36 tyg. (badanie Reich 2012) lub 48 tyg. (badanie CIMPACT i CIMPASI [REDACTED])

[REDACTED]
Pacjenci nie odpowiadający na leczenie w badaniu CIMPACT i CIMPASI w 16 tygodniu, byli przydzielani do ramienia stosującego certolizumab w dawce 400 mg co 2 tygodnie. [REDACTED]

W badaniach CIMPACT oraz CIMPASI pacjenci mogli być losowo przydzieleni do grupy stosującej **certolizumab w dawce niezgodnej z zapisami ChPL Cimzia**

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Szczegółowe dane ekstrahowane z badań włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach. W przypadku zmiennych kategorycznych, wyniki dotyczące leczenia przedstawiono w formie ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) i 95% przedziału ufności (95% CI), wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNTB. Liczbę NNTB obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (ang. *mean difference*, MD — w przypadku pojedynczego badania) bądź średniej ważonej różnicy (WMD – ang. *weighted mean difference*, WMD — jako wynik metaanalizy danych 2 lub więcej badań) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p.

O ile było to możliwe wyniki metaanalizowano — syntezę ilościową wykonano przy użyciu stałego modelu danych (ang. *fixed effect model*). W przypadku dużej heterogeniczności badań ($I^2 > 50\%$), przedstawiono wyniki syntezy danych wykonanej przy użyciu zmiennego modelu danych (ang. *random effects model*).

Do wykonania analiz użyto oprogramowania arkusza Excel 2016.

W związku z brakiem badań porównujących bezpośrednio skuteczność interwencji z poszczególnymi komparatorami (badania typu *head-to-head*),

W przypadku, gdy dane dotyczące interwencji były przedstawione w sposób uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego, nie ekstrahowano danych dotyczących komparatorów dla poszczególnych punktów końcowych.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Na podstawie zidentyfikowanych badań przeprowadzono porównanie pośrednie certolizumabu pegol i . W analizie porównano punkty końcowe PASI 75, PASI 90.

Przedstawiono wyniki dla certolizumabu stosowanego w dawce 200 mg i 400 mg

¹⁰ **Dawka nasycająca:** zalecana dawka początkowa produktu Cimzia u dorosłych pacjentów wynosi 400 mg (podana jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde) w tygodniach 0., 2. i 4. Po dawce początkowej, **dawka podtrzymująca** produktu leczniczego Cimzia u osób dorosłych z łuszczycą plackowatą wynosi 200 mg co 2 tygodnie. [ChPL Cimzia]

Redukcja wskaźnika PASI o 75%

Pierwszorzędownym punktem końcowym w analizowanych badaniach była redukcja wskaźnika PASI o 75%.

Redukcja wskaźnika PASI o 90%

	[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie oceniane powyżej 16. tygodnia z faz przedłużonych badań.

Tabela 17. Zestawienie wyników z badań dla PASI 75 (faza przedłużona)

Tydzień	Certolizumab 200 mg		Certolizumab 400 mg*		[redacted]			
	CIMPACT [%]	CIMPASI [%]	CIMPACT [%]	CIMPASI [%]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
20.	96%	72%	98%	77%	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
22.	-	-	-	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
24.	97%	74%	94%	79%	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
26.	-	-	-	-	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

28.	90%	73%	92%	81%	█	█	█	█
30.	-	-	-	-	█	█	█	█
32.	92%	73%	98%	82%	█	█	█	█
34.	-	-	-	-	█	█	█	█
36.	84%	-	94%	-	█	█	█	█
38.	-	-	-	-	█	█	█	█
40.	82%	73%	96%	80%	█	█	█	█
42.	-	-	-	-	█	█	█	█
44.	83%	-	94%	-	█	█	█	█
46.	-	-	-	-	█	█	█	█
48.	80%	70%	98%	82%	█	█	█	█
50.	-	-	-	-	█	█	█	█

* Komentarz Agencji:

Tabela 18. Zestawienie wyników z badań dla PASI 90 (faza przedłużona)

Tydzień	Certolizumab 200 mg		Certolizumab 400 mg*			
	CIMPACT [%]	CIMPASI [%]	CIMPACT [%]	CIMPASI [%]		
20.	64%	46%	73%	56%	█	█
22.	-	-	-	-	█	█
24.	69%	51%	75%	58%	█	█
26.	-	-	-	-	█	█
28.	73%	52%	79%	64%	█	█
30.	-	-	-	-	█	█
32.	75%	49%	88%	67%	█	█
34.	-	-	-	-	█	█
36.	73%	-	81%	-	█	█
38.	-	-	-	-	█	█
40.	68%	52%	85%	65%	█	█
42.	-	-	-	-	█	█
44.	71%	-	81%	-	█	█
46.	-	-	-	-	█	█
48.	61%	50%	87%	62%	█	█
50.	-	-	-	-	█	█

* Komentarz Agencji:

4.2.1.1. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W niniejszej analizie wnioskodawca odstąpił od przedstawiania statystyk argumentując to zbyt dużą heterogenicznością włączonych badań. Dane dotyczące placebo i certolizumabu przedstawiono jako spulowane wartości z badań CIMPACT, CIMPASI I, CIMPASI II do 16. tygodnia leczenia. W przypadku badań dotyczących ██████████ starano się ekstrahować dane z możliwie najbardziej zbliżonego punktu czasowego. Z tego powodu wyłączono dane z publikacji ██████████, gdyż raportowały wyniki z obserwacji do 24. i 30. tygodnia. W badaniu ██████████ nie przedstawiono danych w sposób dostateczny, umożliwiającą ekstrakcję. W badaniach ██████████ wyniki pochodzą z obserwacji do 14. tygodnia, a w przypadku ██████████ z 10. tygodnia.

Między analizowanymi badaniami różnił się także sposób raportowania zdarzeń. W badaniach CIMPACT, CIMPASI przedstawiano zdarzenia głównie jako zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*, TEAE), czyli takich które wystąpiły po wdrożeniu leczenia. W przypadku publikacji dotyczących ██████████ raportowano zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*, AE). We wszystkich badaniach brano pod uwagę zdarzenia zgłoszone minimum

jednokrotnie. Odsetek TEAE w grupie placebo i certolizumabu jest zbliżony i wynosi od 52,6% do 59,2%. Odsetek poważnych TAE wynosi 1,4 % dla dawki 200 mg Q2W i 3,8% dla dawki 400 mg Q2W. Występowanie nowotworów złośliwych w grupie certolizumabu odnotowano dla dawki 400 Q2W, a jego odsetek oszacowano na 0,3%.

Tabela 19. Odsetek pacjentów, u których odnotowano wymienione działania niepożądane

Zdarzenie	PBO N=157 [n(%)]	CER 200mg Q2W N=350 [n(%)]	CER 400 mg Q2W N=342 [n(%)]			
Wszystkie TEAE	93 (59,2)	184 (52,6)	199 (58,2)			
Poważne TEAE	6 (3,8)	5 (1,4)	13 (3,8)			
TEAE prowadzące do zaprzestania leczenia	0 (0)	4 (1,1)	4 (1,2)			
TEAE związane z lekiem	15 (9,5)	40 (11,4)	52 (15,2)			
Śmierć	0 (0)	0 (0)	0 (0)			
Infekcje i inwazje pasożytnicze	47 (29,9)	100 (28,6)	111 (32,5)			
Poważne infekcje i inwazje pasożytnicze	0 (0)	0 (0)	2 (0,6)			
Depresja	0 (0)	2 (0,6)	2 (0,6)			
Nowotwory złośliwe	0 (0)	0 (0)	1 (0,3)			

TEAE - zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia; PBO – placebo; CER – certolizumab;

* raportowano AE zamiast TEAE

Wyniki z fazy przedłużonej dla certolizumabu w badaniach CIMPASI i CIMPACT

Dane dotyczące certolizumabu przedstawiono jako spulowane wartości z badań CIMPACT, CIMPASI I, CIMPASI II do 48. tygodnia leczenia.

Pacjenci, którzy zmienili dawki mogli zostać uwzględnieni w obu dawkach CER. Pacjenci otrzymujący CER w dawce 400 mg Q4W zostali włączeni do grupy otrzymującej CER 200 mg Q2W (ta sama skumulowana dawka miesięczna).

W badaniach CIMPACT, CIMPASI przedstawiano zdarzenia głównie jako zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse events*, TEAE), czyli takich które wystąpiły po wdrożeniu leczenia. W badaniach brano pod uwagę zdarzenia zgłoszone minimum jednokrotnie. Odsetek TEAE w grupie certolizumabu oscyluje wokół 70%. Odsetek poważnych TAE wynosi 5% dla dawki 200 mg Q2W i 6,5% dla dawki 400 mg Q2W. Występowanie nowotworów złośliwych w grupie certolizumabu odnotowano dla dawki 400 Q2W, a jego odsetek oszacowano na 0,6%.

Tabela 20. Odsetek pacjentów, u których odnotowano wymienione działania niepożądane – faza przedłużona

Zdarzenie	CER 200mg Q2W N=460 [n(%)]	CER 400 mg Q2W N=627 [n(%)]
Wszystkie TEAE	320 (69,6)	444 (70,8)
Poważne TEAE	23 (5,0)	41 (6,5)

TEAE prowadzące do zaprzestania leczenia	12 (2,6)	24 (3,8)
TEAE związane z lekiem	78 (16,9)	113 (18,0)
Śmierć	0 (0)	1 (0,1)
Infekcje I inwazje pasożytnicze	206 (44,8)	276 (44,0)
Poważne infekcje I inwazje pasożytnicze	3 (0,6)	8 (1,3)
Depresja	5 (1,1)	5 (0,8)
Nowotwory złośliwe	0 (0)	4 (0,6)

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Wyniki metaanalizy sieciowej (publikacja Sbidian 2017)

Porównanie pośrednie z lekami biologicznymi stosowanymi w Polsce w leczeniu łuszczycy



	[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]	[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]	[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]

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

European Database of Suspected Adverse Drug Reaction Reports

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono dane pochodzące z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków. Zidentyfikowane zestawienie działań niepożądanych, które odnotowano w czasie stosowania produktu Cimzia przedstawiono w podziale na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządów wg MedDRA.

Tabela 24. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane z dnia 29.10.2018)

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	279
Choroby serca	481
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	32
Choroby ucha i błędnika	83
Choroby endokrynologiczne	51
Choroby oka	314
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2442
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	3618
Choroby wątroby i dróg żółciowych	196
Choroby układu odpornościowego	530
Infekcje i choroby pasożytnicze	3252
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1604
Odchylenia w parametrach badań	976
Zaburzenia metaboliczne	323
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1946
Nowotwory łagodne i złośliwe, nieokreślone(włączając cysty i polipy)	620
Choroby układu nerwowego	1261
Zaburzenia ciąży, porodu	376
Kwestie związane z produktem	56
Zaburzenia psychiczne	420
Choroby nerek i dróg moczowych	274
Choroby układu rozrodczego I piersi	154
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	992
Choroby skóry i tkanki podskórnej	1919
Zaburzenia społeczne	209
Procedury medyczne i chirurgiczne	1073
Choroby naczyniowe	477
ŁĄCZNIE	23938

VigiAccess

Przy użyciu strony międzynarodowej bazy danych zgłoszeń o działaniach niepożądanych leków (WHO Uppsala Monitoring Centre) zidentyfikowano zestawienie zdarzeń niepożądanych, odnotowanych w trakcie stosowania produktu Cimzia. Niepożądane zdarzenia zestawiono z podziałem na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA.

Tabela 25. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane z dnia 29.10.2018)

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	498
Choroby serca	773
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	64
Choroby ucha i błędnika	221
Choroby endokrynologiczne	69
Choroby oka	69
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	6318
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	12245
Choroby wątroby i dróg żółciowych	315

Choroby układu odpornościowego	807
Infekcje i choroby pasożytnicze	9027
Urazy, zatrucia i pow kłania po zabiegach	3686
Odchylenia w parametrach badań	2058
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	694
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	4021
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1200
Choroby układu nerwowego	3007
Zaburzenia ciąży, połogu	719
Kwestie związane z produktem	289
Choroby psychiczne	1119
Choroby nerek i układu moczowego	581
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2376
Choroby układu rozrodczego i piersi	335
Choroby skóry i tkanki podskórnej	4107
Zaburzenia społeczne	254
Procedury chirurgiczne i medyczne	1779
Choroby naczyniowe	883
ŁĄCZNIE	57514

Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego CIMZIA

Produkt Cimzia badano u 1112 pacjentów z łuszczycą w kontrolowanych i otwartych badaniach klinicznych przez 18 miesięcy. Profil bezpieczeństwa produktu Cimzia w dawce 400 mg co 2 tygodnie był zasadniczo taki sam, jak podczas stosowania w dawce 200 mg co 2 tygodnie.

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną do tygodnia 16. odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane wynosił 3,5% podczas stosowania produktu Cimzia i 3,7% podczas podawania placebo. Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych w badaniach klinicznych z grupą kontrolną wynosił 1,5% u pacjentów leczonych produktem Cimzia i 1,4% u pacjentów otrzymujących placebo.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi do tygodnia 16. były działania należące do grup: „Zakażenia i zarażenia pasożytnicze” według klasyfikacji układów i narządów, zgłoszone przez 6,1% pacjentów leczonych produktem Cimzia oraz przez 7% pacjentów otrzymujących placebo; „Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania” zgłoszone przez 4,1% pacjentów leczonych produktem Cimzia i przez 2,3% pacjentów otrzymujących placebo oraz „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej” zgłoszone przez 3,5% pacjentów leczonych produktem Cimzia i przez 2,8% pacjentów otrzymujących placebo.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli zamieszczonej poniżej wymieniono działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo oraz zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu, których związek ze stosowaniem produktu Cimzia został uznany za co najmniej możliwy. Działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie z częstością występowania oraz według klasyfikacji układów i narządów. Częstość zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 26. Działania niepożądane w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	zakażenia bakteryjne (w tym ropień przewodu pokarmowego), zakażenia wirusowe (w tym zakażenia wirusem półpaśca, wirusem brodawczaka, wirusem grypy)
	Niezbyt często	posocznica (w tym niewydolność wielonarządowa, wstrząs septyczny), gruźlica (w tym gruźlica prosówkowa, rozsiana i pozapłucna), zakażenia grzybicze (włączając zakażenia oportunistyczne),
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Niezbyt często	Nowotwory krwi i układu chłonnego (włączając chłoniaki i białaczki), guzy narządów mięszkowych, raki skóry nie będące czerniakiem, zmiany przedrakowe (w tym leukoplakia jamy ustnej, znamiona barwnikowe) guzy łagodne i torbiele (w tym brodawczaki skórne)
	Rzadko	nowotwory żołądka i jelit, czerniak złośliwy
	Nieznana	rak z komórek Merkela*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	zaburzenia przebiegające z eozynofilią, leukopenia (w tym neutropenia, limfopenia)
	Niezbyt często	niedokrwistość, limfadenopatia, małopłytkowość, trombocytoza
	Rzadko	pancytopenia, splenomegalia, erytrocytoza, nieprawidłowa morfologia krwinek białych
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	zapalenia naczyń, toczeń rumieniowaty, nadwrażliwość na leki (w tym wstrząs anafilaktyczny), zaburzenia alergiczne, dodatnie wyniki oznaczeń autoprzeciwciał
	Rzadko	obrzęk naczynioruchowy, sarkoidoza, choroba posurowicza, zapalenie tkanki podskórnej (w tym rumień guzowaty), nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego**
Zaburzenia endokrynologiczne	Rzadko	zaburzenia tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	zachwianie równowagi elektrolitowej, dyslipidemia, zaburzenia łaknienia, zmiany masy ciała
	Rzadko	hemosyderoza
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	lęk i zaburzenia nastroju (w tym objawy towarzyszące)
	Rzadko	próba samobójcza, majaczenie, osłabienie sprawności intelektualnej
Zaburzenia układu nerwowego	Często	bóle głowy (w tym migrena), zaburzenia czucia
	Niezbyt często	neuropatie obwodowe, zawroty głowy, drżenie mięśniowe
	Rzadko	drgawki, zapalenie nerwu czaszkowego, zaburzenia koordynacji ruchów lub równowagi
	Nieznana	stwardnienie rozsiane*, zespół Guillain-Barré*
Zaburzenia oka	Niezbyt często	zaburzenia widzenia (w tym zmniejszenie widzenia), zapalenia oka i powieki, zaburzenia łzawienia,
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	szum w uszach, zawroty głowy pochodzenia obwodowego
Zaburzenia serca	Niezbyt często	kardiomiopatie (w tym niewydolność serca), niedokrwienie związane z chorobami tętnic wieńcowych, zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków), kołatanie serca
	Rzadko	zapalenie osierdzia, blok przedsionkowokomorowy
Zaburzenia naczyniowe	Często	nadciśnienie tętnicze

	Niezbyt często	krwotok lub krwawienie (o dowolnej lokalizacji), nadkrzepliwość (w tym zakrzepowe zapalenie żył, zator tętnicy płucnej), omdlenia, obrzęki (w tym obwodowe, twarzy), siniaki (w tym krwiaki, wybroczyny)
	Rzadko	udar mózgu, stwardnienie tętnic, zjawisko Raynauda, sinica marmurkowata, teleangiektazje
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	astma i objawy pokrewne, wysięk opłucnowy i objawy towarzyszące, przekrwienie i zapalenie dróg oddechowych, kaszel
	Rzadko	śródmiąższowe zapalenie płuc, zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	nudności
	Niezbyt często	wodobrzusze, owrzodzenie i perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie żołądka i jelit (o dowolnej lokalizacji), zapalenie jamy ustnej, niestrawność, rozdęcie brzucha, suchość w jamie ustnej i gardłowej
	Rzadko	odynofagia, wzmożona motoryka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	zapalenie wątroby (w tym zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych)
	Niezbyt często	hepatopatia (w tym marskość wątroby), cholestaza, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
	Rzadko	kamica żółciowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	wysypka
	Niezbyt często	łysej, wystąpienie łuszczycy lub nasilenie objawów łuszczycy (w tym łuszczycy krostkowa dłoni) i zaburzenia pokrewne, zapalenie skóry i egzema, zaburzenie gruczołów potowych, owrzodzenia skórne, nadwrażliwość na światło, trądzik, przebarwienia skóry, suchość skóry, zaburzenia paznokci i łożyska paznokcia
	Rzadko	złuszczenie skóry, choroby pęcherzowe, zaburzenia struktury włosów, zespół Stevensa-Johnsona**, rumień wielopostaciowy**, reakcje liszajowate
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	zaburzenia mięśniowe, zwiększone stężenie fosfokinazy kreatynowej we krwi
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	zaburzenia czynności nerek, obecność krwi w moczu, zaburzenia pęcherza moczowego i cewki moczowej
	Rzadko	nefropatia (w tym zapalenie nerek)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	zaburzenia miesiączkowania i nieprawidłowe krwawienia maciczne (w tym brak miesiączki), zaburzenia piersi
	Rzadko	dysfunkcje płciowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	gorączka, ból (o dowolnej lokalizacji), osłabienie, świąd (o dowolnej lokalizacji), reakcje w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często	dreszcze, stany grypopodobne, zmienione odczuwanie temperatury otoczenia, poty nocne, nagłe zaczerwienienie twarzy z uczuciem gorąca
	Rzadko	przetoki (o dowolnej lokalizacji)
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej we krwi, wydłużenie czasu krzepnięcia
	Rzadko	zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	uszkodzenia skóry, zaburzenia gojenia

*Zdarzenia te są powiązane z grupą inhibitorów TNF, ale częstość zachorowań u osób stosujących certolizumab pegol nie jest znana.

** Zdarzenia te są powiązane z grupą antagonistów TNF.

Podczas stosowania produktu Cimzia w innych wskazaniach niezbyt często obserwowano występowanie następujących działań niepożądanych: zwężenie i niedrożność przewodu pokarmowego, pogorszenie ogólnego stanu fizycznego pacjenta, poronienie samoistne i azoospermia.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

W badaniach klinicznych w reumatoidalnym zapaleniu stawów, z grupą kontrolną placebo, stosunek częstości występowania nowych przypadków zakażeń wynosiła 1,03 pacjentolat u wszystkich osób leczonych produktem Cimzia w porównaniu z 0,92 pacjentolat w grupie otrzymującej placebo. Zakażenia te obejmowały głównie zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych i zakażenia dolnych dróg oddechowych oraz zakażenia wirusem opryszczki.

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo występowało więcej nowych przypadków ciężkich zakażeń w grupach leczonych produktem Cimzia (0,07 pacjentolat dla wszystkich dawek) w porównaniu z grupami otrzymującymi placebo (0,02 pacjentolat). Do najczęstszych ciężkich zakażeń należały zapalenie płuc, gruźlica. Do ciężkich zakażeń należały także inwazyjne zakażenia oportunistyczne (np. pneumocystoza, grzybicze zapalenie przetyku, nokardioza i półpasiec rozsiany). Brak dowodów świadczących o zwiększonym ryzyku zakażeń w przypadku długotrwałego stosowania leku.

Częstość występowania nowych przypadków zakażeń podczas badań klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo dotyczących łuszczycy wynosiła 1,37 na pacjentorok w grupie wszystkich pacjentów leczonych produktem Cimzia i 1,59 na pacjentorok w grupie placebo. Były to głównie zakażenia górnych dróg oddechowych i zakażenia wirusowe (w tym zakażenia wirusem opryszczki). W grupie pacjentów leczonych produktem Cimzia częstość występowania ciężkich zakażeń wynosiła 0,02 na pacjentorok. W grupie placebo nie odnotowano przypadków ciężkich zakażeń. Nie ma danych wskazujących na wzrost ryzyka zakażeń w czasie kontynuowania terapii.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu Cimzia w reumatoidalnym zapaleniu stawów z udziałem 4 049 pacjentów, co odpowiadało 9 277 pacjentolat, zaobserwowano (z wyjątkiem raków skóry nie będących czerniakiem) 121 nowotworów złośliwych, w tym 5 przypadków chłoniaka. W badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu Cimzia w reumatoidalnym zapaleniu stawów, przypadki chłoniaka występowały z częstością 0,05 na 100 pacjentolat, a czerniaka złośliwego z częstością 0,08 na 100 pacjentolat (patrz punkt 4.4). Jeden przypadek chłoniaka zaobserwowano również w badaniu klinicznym III fazy, w łuszczycowym zapaleniu stawów.

W badaniach klinicznych dotyczących stosowania produktu Cimzia w łuszczycy, w ramach których leczono łącznie 1112 pacjentów, co stanowi 1481 pacjentolat ekspozycji, obserwowano 9 przypadków nowotworów złośliwych (z wyłączeniem raka skóry innego niż czerniak), w tym 1 przypadek chłoniaka.

Autoimmunizacja

W kluczowych badaniach klinicznych, wśród pacjentów, u których nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) w okresie wyjściowym, u 16,7% pacjentów przyjmujących produkt Cimzia wystąpiły dodatnie miana ANA w porównaniu z 12,0% pacjentów z grupy placebo. U pacjentów, u których nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA (ang. *antidouble-stranded DNA – anti-dsDNA*) w okresie wyjściowym, u 2,2% pacjentów stosujących produkt Cimzia wystąpiły dodatnie miana przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA, w porównaniu z 1,0% pacjentów z grupy placebo. Zarówno w badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo, jak i badaniach otwartych będących przedłużeniem poprzednich badań z udziałem pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów przypadki zespołu toczniopodobnego zgłaszano rzadko. Istnieją rzadkie doniesienia dotyczące innych schorzeń o podłożu immunologicznym, związek przyczynowy z zastosowaniem produktu Cimzia jest nieznanym. Nie jest znany wpływ długotrwałego leczenia produktem Cimzia na rozwój chorób autoimmunologicznych.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W badaniach klinicznych w reumatoidalnym zapaleniu stawów, z grupą kontrolną placebo, u 5,8% pacjentów stosujących produkt Cimzia wystąpiły reakcje w miejscu wstrzyknięcia, takie jak rumień, swędzenie, krwaki, ból, obrzęk lub wylew podskórny w porównaniu z 4,8% pacjentów otrzymujących placebo. U 1,5% pacjentów stosujących produkt Cimzia obserwowano ból w miejscu wstrzyknięcia, żaden z tych przypadków nie spowodował wycofania z badania.

Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej

Na ogół częstość występowania zwiększonej aktywności kinazy kreatynowej (CK) była wyższa u pacjentów z osiową spondyloartropatią (axSpA) w porównaniu z pacjentami z RZS. Częstość występowania była większa zarówno u pacjentów otrzymujących placebo (2,8% i 0,4% odpowiednio u pacjentów z axSpA i RZS), jak i u pacjentów leczonych produktem Cimzia (4,7% i 0,8% odpowiednio u pacjentów z axSpA i RZS). Wzrost aktywności CK w badaniu axSpA był przeważnie łagodny lub umiarkowany i przemijający, a jego znaczenie kliniczne było nieznane; w żadnym przypadku nie prowadził on do wycofania pacjenta z badania.

Komunikaty URPL (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (Europejskiej Agencji Leków) i FDA (Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków)

- **URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych)**

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla certolizumabu.

- **FDA (U.S. Food and Drug Administration)**

Preparat Cimzia należy do klasy blokerów TNF- α . FDA zamieściła zbiorcze ostrzeżenia dla tej klasy leków. Mogą one nieść ryzyko poważnych i ciężkich infekcji, które mogą prowadzić do hospitalizacji lub nawet śmierci. Patogeny takie jak Legionella i Listeria zostały zamieszczone w ulotce leków. Korzyści i ryzyko stosowania blokerów TNF- α powinny być rozważone przed zainicjowaniem terapii u pacjentów z chronicznymi i nawracającymi infekcjami. Pacjenci powyżej 65. roku życia i przyjmujący w skojarzeniu leki immunosupresyjne są w grupie ryzyka. Przed rozpoczęciem terapii pacjenci powinni zostać zdiagnozowani na obecność gruźlicy. Pacjentów przyjmujących leki z grupy inhibitorów TNF- α trzeba monitorować na wypadek wystąpienia infekcji. W przypadku wystąpienia ciężkiej grzybicy systemowej należy wprowadzić leczenie przeciwgrzybiczne.

Przed przystąpieniem do leczenia należy z pacjentem omówić ryzyko wystąpienia chłoniaka T-komórkowego wątrobowo- śledzionowego zwłaszcza u niepełnoletnich i młodych dorosłych. Pacjenci powinni posiadać wiedzę dotyczącą znaków i symptomów nowotworów tj. chłoniak T-komórkowego wątrobowo- śledzionowego. Do nich należą splenomegalia, hepatomegalia, bóle brzucha, gorączka, pocenie się w nocy, utrata wagi. Pacjentów należy monitorować na wypadek wystąpienia nowotworu. Znany jest fakt, że pacjenci cierpiący na chorobę Leśniowskiego-Crohna, zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczycowe zapalenie stawów czy łuszczycę mają większą szansę na rozwinięcie chłoniaka niż ogólna populacja USA, jednak trudny jest do zmierzenia dodatkowy efekt przyjmowania inhibitorów TNF- α , merkaptopuryny, azatiopryny.

- **EMA (European Medicines Agency)**

Na stronie EMA zawarto informację, że najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatu Cimzia (występujące u maksymalnie 1 na 10 osób) to zakażenia bakteryjne, w tym ropnie, zakażenia wirusowe (w tym opryszczka, wirus brodawczaka i grypy), zaburzenia eozynofilowe, leukopenia, nudności (mdłości), bóle głowy (w tym migrena), zaburzenia czucia (takie jak drętwienie, mrowienie i pieczenie), wysokie ciśnienie krwi, zapalenie wątroby, wysypka, gorączka, ból, osłabienie, świąd i reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Produktu Cimzia nie wolno stosować u pacjentów z czynną gruźlicą, innymi ciężkimi zakażeniami lub umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca.

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa certolizumabu pegol (produkt leczniczy Cimzia) w leczeniu [redacted] łuszczycy plackowatej.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących certolizumab pegol z [redacted] we wnioskowanym wskazaniu. Na podstawie zidentyfikowanych badań możliwe było jedynie wykonanie porównania pośredniego certolizumabu z [redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Do analizy włączono również jeden przegląd systematyczny (Sbidian 2017), który spełniał predefiniowane kryteria włączenia. Dokonano w nim porównania obecnie dostępnych terapii w łuszczycy plackowatej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia Cimzia finansowaniem (tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne) w ramach programu lekowego, w leczeniu [REDAKTOWANE] łuszczycy plackowatej.

Technika analityczna

Porównanie [REDAKTOWANE].

Porównywane interwencje

Jako technologię opcjonalną dla ocenianej technologii wnioskodawca przyjął [REDAKTOWANE]

Dodatkowo, we wnioskowanym programie [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] Zdaniem Agencji, substancje te powinny być uwzględnione jako komparatory w populacji pacjentów [REDAKTOWANE] łuszczycy plackowatej.

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ).

Horyzont czasowy

[REDAKTOWANE] W ramach uzupełnienia dotyczącego wymagań minimalnych wnioskodawca uzupełnił analizę o horyzont dożywotni.

Dyskontowanie

Roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Model

[REDAKTOWANE] przeprowadzono z wykorzystaniem modelu zaimplementowanego w programie MS Excel.

[REDAKTOWANE] W analizie uwzględniono również prawdopodobieństwo przerwania leczenia z innych przyczyn oraz prawdopodobieństwo zgonu jako parametry kliniczne wpływające na zaprzestanie leczenia lekami biologicznymi.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Dawkowanie



Komentarz Agencji



Uwagi do zapisów programu lekowego odnośnie przyjętego dawkowania certolizumabu przedstawiono w rozdziale 8. *Uwagi do programu lekowego.*

Efektywność interwencji

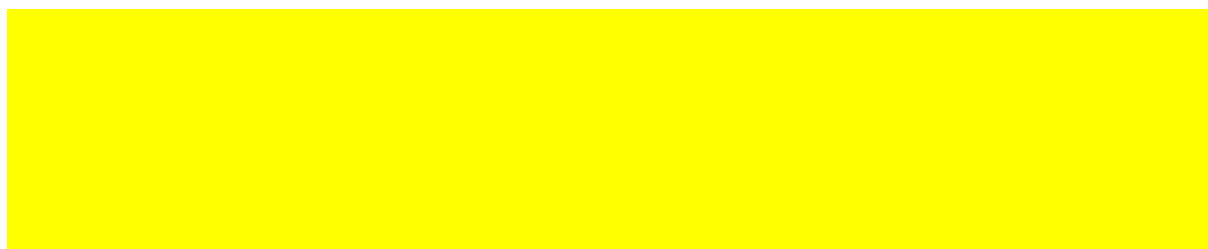
W ramach analizy ekonomicznej porównano CER i [redacted]

Tabela 27. Parametry dotyczące skuteczności uwzględnione w analizie.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

* [redacted]

W modelu odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie oszacowano w oparciu o wyniki z badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej. W analizie podstawowej posłużono się średnią z odsetków odpowiedzi raportowanych w badaniach, natomiast analizę wrażliwości przeprowadzono w oparciu o wartości minimalną oraz maksymalną.



Obliczenia utraty odpowiedzi na leczenie dla przedziału czasowego obejmującego okres od momentu monitorowania do kolejnego monitorowania, przeprowadzono w oparciu o założenie liniowej zmiany wartości odsetka utrzymania odpowiedzi. Odsetek pacjentów tracących odpowiedź obliczono jako iloczyn współczynnika kierunkowego odpowiednio dopasowanej prostej oraz liczby tygodni pomiędzy monitorowaniem (przyjęta w analizie jako 16 tygodni).

Komentarz Agencji

-

Użyteczności stanów zdrowia

Tabela 28. Użyteczności uwzględnione w analizie.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej
Pacjenci leczeni biologicznie	0,74
Pacjenci nieleczeni biologicznie	0,81

W ramach analizy podstawowej przyjęto wartości użyteczności przedstawione w badaniu Hjalte 2017, w którym raportowano dane dla pacjentów nieleczonych biologicznie jak i pacjentów stosujących leki biologiczne ogółem, tj. nie raportowano wartości użyteczności dla pacjentów stosujących konkretny lek biologiczny, zamiast tego raportowano dane dla wszystkich pacjentów stosujących różne leki biologiczne. W Hjalte 2017 wykorzystano dane pochodzące ze szwedzkiego rejestru. W celu pomiaru jakości życia wykorzystano kwestionariusz EQ-5D. W Hjalte 2017* w przypadku pacjentów leczonych biologicznie, raportowano użyteczności dla różnych przedziałów czasowych od momentu rozpoczęcia leczenia biologicznego — w ramach niniejszej analizy, przyjęto średnią wartość użyteczności raportowaną dla następujących przedziałów: po 3-5 miesiącach/6-11 miesiącach i 1-5 latach leczenia biologicznego.

*W analizie ekonomicznej wnioskodawcy podany Hjalte 2013, a w modelu Hjalte 2017. Dane pochodzą z Hjalte 2017, artykuł ten jest też podany w bibliografii.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela poniżej przedstawia wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy z perspektywy NFZ.

[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]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Z uwagi na to, iż niniejsza analiza ekonomiczna przedstawiona jest w postaci analizy [Redacted]

[Redacted] wykazała, że koszty terapii certolizumabem pegol zrównają się z kosztami leczenia [Redacted].

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wybór wnioskodawcy jest zgodny rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań tj. przedstawiono porównanie technologii wnioskowanej z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. [Redacted]
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	[Redacted]
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	NIE	Założono taka sama skuteczność obu interwencji.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Wnioskodawca uzupełnił analizy o wariant z horyzontem dożywotnim, w odpowiedzi na pismo dotyczące niespełnienia wymagań minimalnych.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	-

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Nie zidentyfikowano błędów w strukturze ani formułach w dostarczonym modelu farmakoekonomicznym.

Wybór komparatora przez wnioskodawcę jest zgodny rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań tj. przedstawiono porównanie technologii wnioskowanej z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Wśród ograniczeń analizy wnioskodawca wymienił:

- Stosunkowo krótki horyzont czasowy wynikający z zapisów programu lekowego. Łuszczyca plackowata jest chorobą przewlekłą i leczenie najczęściej
- Brak możliwości uwzględnienia wszystkich zapisów programu lekowego, tj. m.in.:
 - zapisu dotyczącego ponownego włączenia pacjentów do programu lekowego oraz zapisu dotyczącego możliwości wydłużenia czasu leczenia pacjentów w programie lekowym; ze względu na brak dostępu do danych z zakresu odsetka pacjentów, którzy są ponownie włączani do programu oraz odsetka pacjentów, którzy są leczeni
 - ze względu na dostępność danych klinicznych, jako jedyne kryterium wyłączenia z programu przyjęto utratę odpowiedzi rozumianej jako wzrost aktywności choroby w porównaniu do poprzedniej wizyty monitorującej (utrata odpowiedzi PASI 75) – w programie lekowym kryteria zakończenia są bardziej złożone.
- Ze względu na brak danych założono, że do momentu oceny odpowiedzi, pacjenci znajdują się w stanie braku odpowiedzi, tj. przypisane są im wartości użyteczności dla pacjentów nieleczonych biologicznie.
- W przypadku odsetka pacjentów tracących odpowiedź w kolejnych tygodniach leczenia nie dysponowano alternatywnymi zestawami wartości, które można byłoby wykorzystać w ramach analizy wrażliwości. W celu oszacowania wartości do analizy wrażliwości, przyjęto 25% zmienność wartości podstawowej. Przyjęty szeroki zakres zmienności pozwala na możliwie pełne oszacowanie wpływu wartości % pacjentów tracących odpowiedź na wyniki analizy.
- W przypadku wartości użyteczności, jako podstawowe źródło wykorzystano badanie Hjalte 2017, w którym nie wszyscy pacjenci mieli łuszczycę plackowatą. Przy czym należy podkreślić,

że zdecydowana większość pacjentów z badania Hjalte 2017 miała łuszczycę plackowatą tj. 95% i ponadto w powyższym badaniu raportowano wartości użyteczności dla pacjentów stosujących leki biologiczne ogółem, tj. nie raportowano wartości użyteczności dla pacjentów stosujących konkretny lek biologiczny, zamiast tego raportowano dane dla wszystkich pacjentów stosujących różne leki biologiczne.

Dodatkowe uwagi Agencji:

- Wybór komparatora przez wnioskodawcę jest zgodny rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań tj. przedstawiono porównanie technologii wnioskowanej z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

- Z uwagi na nieuwzględnienie przez wnioskodawcę porównania certolizumabu z innymi niż [redacted] lekami biologicznymi dostępnymi w ramach programu lekowego B.47, Agencja zdecydowała się na własne oszacowania kosztowe potencjalnych komparatorów. Wyniki wykazały, że najtańszym refundowanym lekiem biologicznym dostępnym na rynku w leczeniu łuszczycy plackowatej jest [redacted], zidentyfikowano również obniżenie ceny za mg [redacted]

Wnioskodawca nie uwzględnił aktualnej, obniżonej ceny za mg [redacted] (dane DGL), w związku z tym Agencja przeprowadziła również dodatkowe obliczenia własne wykorzystując tę obniżoną cenę [redacted]

- Jako formę porównania z innymi lekami biologicznymi stosowanymi w Polsce w leczeniu łuszczycy plackowatej, wnioskodawca przedstawił dane z analizy sieciowej (Sbidian 2017), która wykazała brak istotnych statystycznie różnic między certolizumabem, a dostępnymi w Polsce lekami biologicznymi stosowanymi w łuszczycy m.in w zakresie PASI 75 i PASI 90.

- W ramach analizy podstawowej przyjęto wartości użyteczności przedstawione w badaniu Hjalte 2017, w którym raportowano dane dla pacjentów nieleczonych biologicznie jak i pacjentów stosujących leki biologiczne ogółem, tj. nie raportowano wartości użyteczności dla pacjentów stosujących konkretny lek biologiczny, zamiast tego raportowano dane dla wszystkich pacjentów stosujących różne leki biologiczne. Jest to słuszne przy założeniu takiej samej skuteczności dla obu leków, jednak Agencja podkreśla, że wyniki przedstawione w analizie klinicznej wnioskodawcy wskazują na wyższą skuteczność [redacted] vs CER. Ponadto, dane te pochodzą ze szwedzkiego rejestru, w związku z czym mogą różnić się od użyteczności dla populacji polskich pacjentów.

- [redacted]

[REDAKTOWANE]

- Wnioskodawca szacował koszt podania leczenia w analizie podstawowej w oparciu o założenie, że pierwsze podanie certolizumabu pegol następuje w warunkach ambulatoryjnych, a kolejne podania realizowane są samodzielnie przez pacjenta (w tym drugim przypadku zerowy koszt podania). Podanie leku przez pacjenta jest dopuszczalne jednak w ChPL znajduje się informacja, że „Lek Cimzia na ogół podawany jest przez lekarza-specjalistę lub innego pracownika służby zdrowia.”. W związku z tym nie można wykluczyć, że płatnik poniesie dodatkowe koszty związane z podaniem leku Cimzia ambulatoryjnie.

[REDAKTOWANE]

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W strukturze modelu nie odnaleziono poważniejszych błędów.

Wykorzystany model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na nieuwzględnienie przez wnioskodawcę porównania certolizumabu z innymi niż [REDAKTOWANE] lekami biologicznymi dostępnymi w ramach programu lekowego B.47, Agencja zdecydowała się na własne oszacowania kosztowe potencjalnych komparatorów. Wyniki wykazały, że najtańszym refundowanym lekiem biologicznym dostępnym na rynku w leczeniu łuszczycy plackowatej jest [REDAKTOWANE], zidentyfikowano również obniżenie ceny za mg [REDAKTOWANE]

Od czasu złożenia wniosku przez wnioskodawcę na liście refundacyjnej pojawiły się [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

* Dane z komunikatu NFZ DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych za okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2019 r

Wnioskodawca przedstawił ceny aktualne na dzień złożenia wniosku (20.12.2018 r.) i nie zaktualizował ich w wersjach analiz przesłanych w czerwcu 2019, w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych. W związku z tym Agencja przeprowadziła dodatkowe obliczenia.

Do obliczeń wykorzystano ceny z kwietnia 2019 z komunikatu dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2019 r.

– cena na podstawie komunikatu NFZ DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych za okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2019 r.

Cena za 1 mg dla wykorzystana do obliczeń to PLN,

Tabela 34.

	Analiza minimalizacji kosztów					Analiza ilorazu kosztu i efektu
	Koszt leku	Koszt podania	Koszt monitorowania	Koszt włączenia	SUMA	QALY
Certolizumab pegol						
Koszty inkrementalne vs						
Certolizumab pegol						

Tabela 35.

	Analiza minimalizacji kosztów					Analiza ilorazu kosztu i efektu
	Koszt leku	Koszt podania	Koszt monitorowania	Koszt włączenia	SUMA	QALY
Certolizumab pegol						
Koszty inkrementalne vs						
Certolizumab pegol						

Wydatki inkrementalne dla CER przy uwzględnieniu ceny za mg z najnowszego DGL. Wydatki inkrementalne

– cena na podstawie komunikatu NFZ DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych za okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2019 r.

Do obliczeń wykorzystano model wnioskodawcy, w którym uwzględniono modyfikacje związane ze schematem dawkowania zgodne z ChPL.

Cena za mg wykorzystana do obliczeń to .

Tabela 36. Obliczenia Agencji -

	Analiza minimalizacji kosztów					Analiza ilorazu kosztu i efektu
	Koszt leku	Koszt podania	Koszt monitorowania	Koszt włączenia	SUMA	QALY

¹¹ Dane pozyskane z AWA dla Tremfya (nr OT.4331.12.2019, zlecenie 69/2019).

Certolizumab pegol						
Koszty inkrementalne vs						
Certolizumab pegol						

Tabela 37. Obliczenia Agencji -

	Analiza minimalizacji kosztów					Analiza ilorazu kosztu i efektu
	Koszt leku	Koszt podania	Koszt monitorowania	Koszt włączenia	SUMA	QALY
Certolizumab pegol						
Koszty inkrementalne vs						
Certolizumab pegol						

Wydatki inkrementalne dla CER

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia Cimzia finansowaniem (tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne) w ramach programu lekowego, w leczeniu łuszczycy plackowatej.

Porównanie, z perspektywy płatnika (NFZ). Jako technologię opcjonalną dla ocenianej technologii wnioskodawca przyjął

W ramach uzupełnienia dotyczącego wymagań minimalnych wnioskodawca uzupełnił analizę o horyzont dożywni.

W przypadku koszty całkowite prowadzenia leczenia certolizumabem pegol wyniosły

W przypadku analizowanych substancji (certolizumab pegol i) wartość . Wartości CUR przy założeniach scenariusza podstawowego i cenie dla certolizumabu pegol wyniosła

W przypadku, koszty całkowite prowadzenia leczenia certolizumabem pegol wyniosły

Wartość CUR przy założeniach scenariusza podstawowego i cenie dla certolizumabu pegol wyniosła

Agencja przeprowadziła dodatkowe obliczenia wykorzystując ceny

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z refundacją leku Cimzia (certolizumab pegol) w leczeniu [redacted] łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów. [redacted]

Populacja docelowa

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z [redacted] postaci łuszczycy plackowatej i spełniających pozostałe kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Z uwagi na brak współpłacenia pacjentów w przypadku terapii prowadzonej w ramach programów lekowych perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną płatników.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (lipiec 2019 – czerwiec 2021).

Porównywane scenariusze

W analizie rozpatrywano dwa scenariusze:

- **istniejący**, stanowiący przedłużenie stanu aktualnego, w którym obecnie refundowane technologie medyczne utrzymują obecny status refundacyjny, natomiast produkt leczniczy Cimzia nie podlega finansowaniu ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu;
- **nowy**, przedstawiający sytuację, w której Minister Zdrowia wyda pozytywną decyzję o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Cimzia. Certolizumab będzie dostępny dla chorych z populacji dorosłych z [redacted] łuszczycy plackowatej, spełniających kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego.

Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- wnioskowanego leku;
- technologii opcjonalnych;
- podania leczenia;
- monitorowania leczenia;
- kwalifikacji do leczenia.

Nie szacowano kosztów leczenia działań niepożądanych ani kosztów leczenia standardowego (leki niebiologiczne), ponieważ koszty te nie różnicują poszczególnych ocenianych technologii.

Wnioskodawca

[redacted] przyjmował ceny leków zgodnie z komunikatami NFZ DGL [redacted]

[redacted] W przypadku, gdy refundowany jest więcej niż jeden preparat zawierający daną substancję czynną, pod uwagę brano ceny ważone liczbą zrefundowanych mg, ml lub innych jednostek

podstawowych. Przyjęte w analizie koszty oparto na oszacowanym koszcie 1 mg, 1 ml lub innej jednostki podstawowej, który pomnożono tak, by otrzymać wielkość zdefiniowaną przez model.

Kategoria odpłatności i kwalifikacja do grupy limitowej

Produkt Cimzia ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta. Wnioskowana jest kwalifikacja do istniejącej grupy limitowej 1104.0, *Certolizumab pegol*.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja i rozpowszechnienie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu Cimzia to „leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u osób dorosłych wymagających terapii systemowej”. Oszacowanie liczebności populacji docelowej wnioskodawca przeprowadził w oparciu o analizę danych z protokołów posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego Do Spraw Leczenia Biologicznego Łuszczycy Plackowatej [Protokoły NFZ¹²].

Tabela 38.

Tabela 39.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Rycina 1.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Tabela 40. Struktura leków stosowanych w ramach programu lekowego B.47, opracowana na podstawie danych przedstawionych w [Redacted].

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

Komentarz Agencji:

[Redacted text]



Tabela 41. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji nowo włączanych pacjentów.

[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]



Koszty technologii opcjonalnych



Tabela 42. [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]

W związku z czym przeprowadzono obliczenia własne.

Podsumowanie kosztowych parametrów modelu

Tabelaryczne zestawienie parametrów modelu, na podstawie których dokonano oszacowań wydatków płatnika publicznego w wariantach podstawowym i wariantach dodatkowych, zamieszczono poniżej.

Tabela 43. Zestawienie tabelaryczne danych wejściowych analizy wpływu na budżet

Parametr	Wartość	Źródło
Liczebność populacji docelowej		
[redacted]	[redacted]	Wyczenia wnioskodawcy (dokładne dane w tabelach na początku rozdziału)
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
Współczynniki demograficzne		
Średnia masa ciała [kg]	85 kg	Średnia z badań populacji z łuszczycą plackowatą (uwzględnione badania: CIMPACT, CIMPASI I i CIMPASI II, Reich 2012, [redacted])
Wiek [lata]	44 lata	Średnia z badań populacji z łuszczycą plackowatą (uwzględnione badania: CIMPACT, CIMPASI I i CIMPASI II, Reich 2012, [redacted])

Rozpowszechnienie				
				Założenie wnioskodawcy.
Koszty jednostkowe				
Certolizu- mab (CER)				Dane wnioskodawcy
				Na podstawie ChPL Cimzia
				Opisane w analizie ekonomicznej.
			Wyczerpanie wnioskodawcy (dokładne dane w tabelach na początku rozdziału)	

14 [Redacted]

15 [Redacted]

Komentarz Agencji:

[Redacted text block]

Wnioskodawca powyższy zapis zinterpretował w sposób następujący:

- [Redacted text block]
- [Redacted text block]

Podsumowanie komentarza Agencji przedstawiono w tabeli poniżej:

Zapis z programu lekowego:	Interpretacja wnioskodawcy:	Uwagi Agencji:
[Redacted text]		
[Redacted text]	[Redacted text]	[Redacted text]
[Redacted text]	[Redacted text]	[Redacted text]

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy



Wyniki analizy podstawowej (wariant najbardziej prawdopodobny) przedstawiono poniżej.

[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]	[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]



6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 45. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Założenia zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku. Do czasu publikacji AWA ceny poszczególnych leków i limity finansowania uległy zmianie.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE/?	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK/?	Wnioskodawca w swoich oszacowaniach wykorzystał dane z protokołów posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego Do Spraw Leczenia Biologicznego Łuszczycy Plackowatej [Protokoły NFZ]
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK/?	Wnioskodawca przedstawił wariant minimalny i maksymalny

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy


W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie BIA,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.





Model działa prawidłowo. **Niepewność wiąże się z brakiem danych pozwalających jednoznacznie oszacować liczebność populacji docelowej oraz przejęcia rynku przez certolizumab.**

Ograniczenia wg wnioskodawcy:


W zakresie ograniczeń analizy należy wymienić następujące kwestie:

- 
- *„Stosunkowo niewielkim ograniczeniem niniejszej analizy jest parametryzacja modelu oparta na danych z badań klinicznych. O ile zmiana tych parametrów może wpłynąć na wzrost lub redukcję całkowitych wydatków refundacyjnych, to w kontekście inkrementalnym, mając na uwadze porównywalną skuteczność ocenianych technologii, parametr ten ma niewielki wpływ na końcowe wyniki i wnioskowanie.”*

Dodatkowe uwagi Agencji:

- 


- 

Wnioskodawca szacował koszt podania leczenia w analizie podstawowej w oparciu o założenie, że pierwsze podanie certolizumabu pegol następuje w warunkach ambulatoryjnych, a kolejne podania realizowane są samodzielnie przez pacjenta (w tym drugim przypadku zerowy koszt podania). Podanie leku przez pacjenta jest dopuszczalne jednak w ChPL znajduje się informacja, że „Lek Cimzia na ogół podawany jest przez lekarza-specjalistę lub innego pracownika służby zdrowia.”. W związku z tym nie można wykluczyć, że płatnik poniesie dodatkowe koszty związane z podaniem leku Cimzia ambulatoryjnie.


- Wnioskodawca przedstawił ceny aktualne na dzień złożenia wniosku (20.12.2018 r.) i nie zaktualizował ich w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych (złożonych w czerwcu 2019 r.). W związku z tym Agencja przeprowadziła dodatkowe obliczenia.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Scenariusz minimalny

[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]

Scenariusz maksymalny

[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]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Agencja przeprowadziła dodatkowe obliczenia bazując na aktualnych danych DGL dotyczących ceny [REDACTED]. Do obliczeń wykorzystano ceny z kwietnia 2019 z komunikatu dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2019 r.

Cena za 1 mg dla [REDACTED] wykorzystana do obliczeń to [REDACTED] PLN, podczas gdy wnioskodawca założył cenę [REDACTED] PLN/mg.

Tabela 48. Obliczenia własne Agencji - wyniki dla scenariusza najbardziej prawdopodobnego (perspektywa NFZ).

[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]

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Cimzia (certolizumab) w ramach programu lekowego "Leczenie [redacted] łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)".

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Wyniki

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Analiza racjonalizacyjna ma na celu wskazanie takich rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, które spowodują uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów ponoszonych przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w związku z decyzją o wprowadzeniu do refundacji we wnioskowanym wskazaniu

W analizie rozważono 2-letni horyzont czasowy.

Przedłożona analiza racjonalizacyjna zawiera propozycje rozwiązań, dzięki którym zostaną uwolnione środki publiczne. W analizie wykorzystano oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników dla adalimumabu. Wnioskodawca uzasadnił swój wybór zbliżającym się terminem wygaśnięcia praw ochrony patentowej (2018 rok).

Adalimumab jest stosowany w programie lekowym i jest refundowany w 100%. W związku z powyższym, wprowadzenie tańszych odpowiedników spowoduje obniżenie finansowania ze środków publicznych, nie powodując jednocześnie żadnych dodatkowych obciążeń dla świadczeniobiorców. W analizie założono, że nowe odpowiedniki będą miały cenę niższą o 25% od obecnych preparatów.

Tabela 49.

Tabela 50.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego



Aktualnie procedowane zlecenie MZ dotyczące zmian w programie lekowym B.47

W ramach aktualizacji informacji dotyczących produktów leczniczych, [redacted], poniżej przedstawiono opinię Rady Przejrzystości dotyczącą oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: B.47 "*Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)*".

Opinia Rady Przejrzystości¹⁷ z uwzględnieniem opracowania Agencji¹⁸ została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia, pismem z dnia 24.05.2019 r., znak PLR.4604.491.2019.KŻ oraz uzupełnienia zlecenia z dnia 5.06.2019, znak PLR.4604.491.2019.2.KŻ.

W ramach opracowania Agencji przedstawiono i omówiono zakres proponowanych zmian w treści programu lekowego, wśród których główne zmiany dotyczyły:

- rozszerzenia katalogu leków możliwych do stosowania u pacjentów z łuszczycą plackowatą o umiarkowanym nasileniu (PASI >10) o adalimumab, etanercept i ustekinumab;
- ujednoczenia czasu leczenia wszystkimi lekami objętymi programem i jednoczesnego wydłużenia czasu leczenia adalimumabem, etanerceptem i ustekinumabem do 96 tygodni;
- możliwości zmiany leku w ramach programu w przypadku stwierdzenia jego nieskuteczności;

¹⁷ <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6106-122-2019-zlc>

¹⁸ Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: „*Leczenie umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)*” (raport nr. OT.4320.10.2019)

- obniżenie wymaganej wartości PASI (> 7) u pacjenta w przypadku ponownej kwalifikacji do programu lekowego.

Opinia Rady Przejrzystości nr 122/2019 z dnia 15 lipca 2019 r. uznała za zasadne wprowadzenie zmian zapisów programu lekowego B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” z wyjątkiem zmiany w kryteriach ponownego włączenia do programu, odnoszącej się do obniżenia wartości wskaźnika PASI z 10 do 7. Rada Przejrzystości uznała również za warunkowo zasadną zmianę zapisu dot. przerwania leczenia w przypadku braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie pod warunkiem uzupełnienia brzmienia tego zapisu.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) w leczeniu łuszczycy plackowatej przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – NICE, <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – SMC, <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – AWMSG, <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – NCPE, <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – CADTH, <http://www.cadth.ca/>
- Francja – HAS, <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – IQWiG, <https://www.iqwig.de/>
- Australia – PBAC, <http://www.health.gov.au>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 22.06.2019 r.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne w sprawie finansowania certolizumabu pegol u pacjentów z łuszczycą plackowatą, wydane przez SMC oraz NICE.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 52. Rekomendacje refundacyjne dla certolizumabu w leczeniu łuszczycy plackowatej

Organizacja, rok	Rekomendacja, wskazanie
SMC 2019	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Certolizumab pegol (Cimzia) jest dopuszczony do ograniczonego stosowania w NHS Scotland w leczeniu od umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy są kandydatami do leczenia systemowego.</p> <p><u>Ograniczenie SMC:</u> pacjenci, którzy nie zareagowali na standardowe leczenie systemowe (w tym cyklosporyna, metotreksat i fototerapia) oraz którzy nie tolerują lub mają przeciwwskazania do tych metod leczenia.</p>
NICE 2019	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Certolizumab pegol jest zalecany jako opcja w leczeniu łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, ty ko jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • postać choroby jest określona jako ciężka, co zdefiniowane jest jako całkowity wskaźnik powierzchni i ciężkości łuszczycy (PASI) wynoszący 10 lub więcej, a wskaźnik jakości życia dermatologii (DLQI) wynosi powyżej 10, • choroba nie zareagowała na inne leczenie układowe, w tym cyklosporynę, metotreksat i fototerapię, lub te opcje są przeciwwskazane lub nie są tolerowane, • najniższa dawka podtrzymująca certolizumabu pegol jest stosowana (200 mg co 2 tygodnie) po podaniu dawki nasycającej.

SMC - Scottish Medicine Consortium; **NICE** – National Institute for Health and Care Excellence

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 16.05.2019 r., znak PLR.4600.4551.2018.19.KZ (data wpływu do AOTMiT 16.05.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego **Cimzia (certolizumab pegol)** w ramach programu lekowego „**Leczenie [redacted] łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)**”.

Alternatywne technologie medyczne

Jako technologię opcjonalną dla ocenianej technologii wnioskodawca przyjął [redacted]

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa certolizumabu pegol (produkt leczniczy Cimzia) w leczeniu [redacted] łuszczycy plackowatej.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących certolizumab pegol z [redacted] we wnioskowanym wskazaniu. Na podstawie zidentyfikowanych badań możliwe było jedynie wykonanie porównania pośredniego certolizumabu z [redacted]

Do analizy włączono również jeden przegląd systematyczny (Sbidian 2017), który spełniał predefiniowane kryteria włączenia. Dokonano w nim porównania obecnie dostępnych terapii w łuszczycy plackowatej. [redacted]

Analiza bezpieczeństwa

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, profil bezpieczeństwa produktu Cimzia w dawce 400 mg co 2 tygodnie był zasadniczo taki sam, jak podczas stosowania w dawce 200 mg co 2 tygodnie.

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną do tygodnia 16. odsetek pacjentów, u których wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane wynosił 3,5% podczas stosowania produktu Cimzia i 3,7% podczas podawania placebo. Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych

w badaniach klinicznych z grupą kontrolną wynosił 1,5% u pacjentów leczonych produktem Cimzia i 1,4% u pacjentów otrzymujących placebo.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi do tygodnia 16. były działania należące do grup: „Zakażenia i zarażenia pasożytnicze” według klasyfikacji układów i narządów, zgłoszone przez 6,1% pacjentów leczonych produktem Cimzia oraz przez 7% pacjentów otrzymujących placebo; „Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania” zgłoszone przez 4,1% pacjentów leczonych produktem Cimzia i przez 2,3% pacjentów otrzymujących placebo oraz „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej” zgłoszone przez 3,5% pacjentów leczonych produktem Cimzia i przez 2,8% pacjentów otrzymujących placebo.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Porównanie [redacted]. Jako technologię opcjonalną dla ocenianej technologii wnioskodawca przyjął [redacted]

Dodatkowo, we wnioskowanym programie [redacted]

[redacted] Zdaniem Agencji, substancje te powinny być uwzględnione jako komparatory w populacji pacjentów [redacted] łuszczycy plackowatej.

Przyjęto perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz [redacted] W ramach uzupełnienia dotyczącego wymagań minimalnych wnioskodawca uzupełnił analizę o horyzont dożywności.

W przypadku [redacted] koszty całkowite prowadzenia leczenia certolizumabem pegol wyniosły [redacted]

W przypadku analizowanych substancji (certolizumab pegol i [redacted]) wartość [redacted] [redacted]. Wartości CUR przy założeniach scenariusza podstawowego i cenie [redacted] dla certolizumabu pegol wyniosła [redacted]

W przypadku [redacted], koszty całkowite prowadzenia leczenia certolizumabem pegol wyniosły [redacted]

Wartość CUR przy założeniach scenariusza podstawowego i cenie [redacted] dla certolizumabu pegol wyniosła [redacted]

Agencja przeprowadziła dodatkowe obliczenia wykorzystując ceny [redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[redacted]

[redacted]

[redacted]

**Uwagi do zapisów programu lekowego**

Przedstawione w Rozdziale 8 niniejszej AWA.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne w sprawie finansowania certolizumabu pegol u pacjentów z łuszczycą plackowatą, wydane przez SMC oraz NICE.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 54. Wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<div style="background-color: yellow; width: 100%; height: 150px; margin-bottom: 5px;"></div> <p>W związku z powyższym za niespełnione należy uznać zapisy w zakresie całości analizy ekonomicznej (§ 5 Rozporządzenia).</p>	NIE	<div style="background-color: yellow; width: 100%; height: 150px;"></div>

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Nie odnaleziono niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

14. Źródła

Badania pierwotne	
CIMPACT	Lebwohl M, Blauvelt A, Paul C, Sofen H, Węglowska J, Piguët V, Burge D, Roller R, Drew J, Peterson L, Augustin M. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks of a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, etanercept- and placebo-controlled study (CIMPACT). <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2018 Aug;79(2):266-276.e5.
CIMPASI	Gottlieb AB, Blauvelt A, Thaçi D, Leonardi CL, Poulin Y, Drew J, Peterson L, Arendt C, Burge D, Reich K. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks from 2 phase 3, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled studies (CIMPASI-1 and CIMPASI-2). <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2018 Aug;79(2):302-314.e6
Reich 2012	Reich K, Ortonne JP, Gottlieb AB, Terpstra IJ, Coteur G, Tasset C, Mease P. Successful treatment of moderate to severe plaque psoriasis with the PEGylated Fab' certolizumab pegol: results of a phase II randomized, placebo-controlled trial with a re-treatment extension. <i>Br J Dermatol.</i> 2012 Jul;167(1):180-90
Sibidian 2017	Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Do G, Hua C, Mazaud C, Droitcourt C, Hughes C, Ingram JR, Naldi L, Chosidow O, Le Cleach L. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2017 Dec 22;12:CD011535.
Rekomendacje refundacyjne	
NICE 2019	Certolizumab pegol for treating [redacted]. Technology appraisal guidance Published: 17 April 2019
SMC 2019	Certolizumab pegol 200mg solution for injection in pre-filled syringe and pen (Cimzia)
Analiza wpływu na budżet	
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
Analiza ekonomiczna	
Hjalte 2017	Hjalte F, Carlsson KS, Schmitt-Egenolf M. Sustained Psoriasis Area and Severity Index, Dermatology Life Quality Index and EuroQol-5D response of biological treatment in psoriasis: 10 years of real-world data in the Swedish National Psoriasis Register. <i>Br J Dermatol.</i> 2018 Jan;178(1):245-252.
Iskandar 2017	Iskandar IYK, Ashcroft DM, Warren RB, Lunt M, McElhone K, Smith CH, Reynolds NJ, Griffiths CEM. Comparative effectiveness of biological therapies on improvements in quality of life in patients with psoriasis. <i>Br J Dermatol.</i> 2017 Nov;177(5):1410-1421.
Kalb 2013	Kalb RE, Blauvelt A, Sofen HL, Chevrier M, Amato D, Calabro S, Wang J, Schenkel B, Gottlieb AB. Effect of infliximab on health-related quality of life and disease activity by body region in patients with moderate-to-severe psoriasis and inadequate response to etanercept: results from the PSUNRISE trial. <i>J Drugs Dermatol.</i> 2013 Aug;12(8):874-80.
Loveman 2007	Loveman E, Turner D, Hartwell D, Cooper K, Clegg A. Evidence Review Group Report commissioned by the NHS R&D HTA Programme on behalf of NICE Infliximab for the treatment of adults with psoriasis. Southampton Health Technology Assessments Centre. 2007 July
Obwieszczenie MZ lipiec 2019	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2019 r.
Obwieszczenie MZ [redacted]	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia [redacted]
Obwieszczenie MZ wrzesień 2018	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2018 r
Komunikat DGL kwiecień 2019	Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do kwietnia 2019 r
DGL [redacted]	Komunikat DGL z [redacted], Wartość refundacji leków według kodów EAN [redacted] programy lekowe i chemioterapia

15. Załączniki

- Analiza problemu decyzyjnego (APD). *Certolizumab pegol (Cimzia®) w leczeniu [redacted] [redacted] łuszczycy plackowatej [redacted] [redacted]*, HealthQuest, Warszawa, [redacted].
- Analiza kliniczna (AK). *Certolizumab pegol (Cimzia®) w leczeniu [redacted] [redacted] łuszczycy plackowatej, [redacted] [redacted]*, HealthQuest, Warszawa, [redacted].
- Analiza ekonomiczna. *Certolizumab pegol (Cimzia®) w leczeniu [redacted] [redacted] łuszczycy plackowatej. [redacted] [redacted]*, HealthQuest, Warszawa, [redacted].
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. *Certolizumab pegol (Cimzia®) w leczeniu [redacted] [redacted] łuszczycy plackowatej, [redacted] [redacted]*, HealthQuest, Warszawa, [redacted].
- Odpowiedź na pismo AOTMiT o sygnaturze OT.4331.25.2019.OBa_ET.2 dotyczące nie spełnienia wymagań minimalnych, [redacted], HealthQuest, Warszawa, [redacted].