



**Agencja Oceny Technologii Medycznych  
Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie  
urzędowej ceny produktu leczniczego  
Cimzia (certolizumab pegol)  
we wskazaniu  
'Leczenie reumatoidalnego zapalenia  
stawów o przebiegu agresywnym  
(ICD10 M05, M06) certolizumabem pegol'  
Analiza weryfikacyjna**

Nr: AOTM-OT-4351-11/2012

Data ukończenia: 30.08.2012 r.

## Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

### Autorzy

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

1. ██████████, Wydział Oceny Technologii Medycznych – koordynacja i nadzór merytoryczny, status rejestracyjny, ocena analizy klinicznej, przegląd rekomendacji klinicznych
2. ██████████, Wydział Oceny Technologii Medycznych – ocena analizy ekonomicznej, przegląd rekomendacji klinicznych i refundacyjnych, warunki objęcia refundacją w innych krajach
3. ██████████, Wydział Biura Obsługi Rady Konsultacyjnej – przeszukiwanie baz danych
4. ██████████, Wydział Oceny Technologii Medycznych – ocena analizy wpływu na budżet, ocena analizy racjonalizacyjnej

### Eksperci

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK – data otrzymania opinii/NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
██████████	TAK – 23.07.2012	TAK	TAK
██████████	NIE	-	-
██████████	TAK – 18.07.2012	TAK	TAK
██████████	TAK -18.07.2012	NIE	TAK
██████████	TAK – 03.08.2012	TAK	TAK
██████████	NIE		
██████████	TAK -17.07.2012	NIE	TAK
██████████	TAK- 20.07.2012	TAK	TAK
██████████	TAK – 19.07.2012	NIE	TAK
██████████	NIE	-	-

### Inne osoby/podmioty, które wzięły udział w przygotowaniu analizy weryfikacyjnej

Nie dotyczy

## Wykaz skrótów

**Agencja** – Agencja Oceny Technologii Medycznych

**ADA** – adalimumab

**AW** – Analiza Wnioskodawcy

**AWA** – Analiza Weryfikacyjna Agencji

**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego

**CI** – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności

**CZP** – certolizumab pegol

**DMARD** – lek przeciwreumatyczny modyfikujący przebieg choroby:

**bDMARD** – biologiczne lek przeciwreumatyczny modyfikujący przebieg choroby

**cDMARD** – klasyczne lek przeciwreumatyczny modyfikujący przebieg choroby

**ETN/ETA** – etanercept

**INF** – infliksymab

**Komparator** – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

**KK** – Konsultant Krajowy

**KW** – Konsultant Wojewódzki

**Lek** – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

**MD** – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

**MIZS** – Młodzieńcze Idiopatyczne Zapalenie Stawów

**NNT** – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

**PL** – Program Lekowy

**Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań** – 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. Nr 0, poz. 388)

**RR** – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

**RTX** – rytuksymab

**RZS** – Reumatoidalne Zapalenie Stawów

**Ustawa o refundacji** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

**Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

**Technologia** - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

**TPZ** – Terapeutyczny Program Zdrowotny

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

---

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku.....</b>	<b>6</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>8</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii .....	8
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	9
2.4. Problem zdrowotny.....	12
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	14
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	14
2.5.2. Status rejestracyjny .....	14
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	15
<b>3. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>16</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	16
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	16
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	25
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	25
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	27
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	27
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	27
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	28
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy na temat zastosowania CZP w leczeniu agresywnej postaci RZS.....	28
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	33
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	35
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności CZP vs PLC .....	36
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa CZP vs PLC .....	46
3.3.4. Porównania pośrednie – CZP vs ADA, CZP vs INF, CZP vs ETN .....	53
3.3.5. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania CZP w leczeniu agresywnej postaci RZS .....	70
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej .....	71
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>74</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	74
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	76
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	88
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	89
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	91
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	91
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	92
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	93
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	94
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	95

---

<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>96</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	96
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	103
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	104
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	104
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	110
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....	115
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>116</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>116</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>116</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....</b>	<b>118</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	118
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	119
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	119
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>120</b>
<b>11. Opinie ekspertów.....</b>	<b>123</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>129</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>136</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>138</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR) 01.06.2012, MZ-PLA-460-15149-16/BRB/12

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem):

Lek: **Cimzia (certolizumab pegol) 200mg/ml, 2 ampułkostrzykawki**

Wnioskowane wskazanie (ostateczne, w związku z uzupełnianiami zgodnie z Rozporządzeniem ws. minimalnych wymagań): „**Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) certolizumabem pegol**”

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

- lek, dostępny w aptece na receptę:
  - w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
  - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
  - w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
  - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

**Lek wydawany bezpłatnie w szpitalu**

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

■

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

■ ■  ■

Analizy załączone do wniosku:

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

*Wnioskodawca:*

VEDIM Sp. z o.o.,  
ul. Kruczkowskiego  
800-380 Warszawa

*Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:*

UCB Pharma SA  
Allée de la Recherche 60  
B-1070 Bruxelles  
Belgium

*Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:*

n/d

## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego:**

**Cimzia (certolizumab pegol) 200mg/ml, 2 ampułkostrzykawki, EAN 5909990734894**

w ramach programu lekowego 'Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) certolizumabem pegol' został przekazany do AOTM pismem z dnia 1 czerwca 2012 r. znak: MZ-PLA-460-15149-16/BRB/12 w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku dołączono roboczy projekt programu lekowego oraz komplet analiz farmakoekonomicznych:

[REDACTED]

W toku weryfikacji dostarczonych materiałów stwierdzono, że wnioskowane wskazanie zawarte w piśmie zlecającym MZ jest inne niż to we wniosku refundacyjnym – zgodnie z wnioskiem, wskazanie brzmiało: **Produkt Cimzia w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany u dorosłych pacjentów w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia 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 metotreksat, jest niewystarczająca. Produkt Cimzia można stosować w monoterapii w przypadku, gdy metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.** W związku z tym i innymi rozbieżnościami przedłożonych analiz względem Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, Prezes Agencji przekazał do Ministra Zdrowia stosowne uwagi pismem dnia 19 lipca 2012 r. znak: AOTM-OT-4351-11(15)/[REDACTED]/2012. W konsekwencji, Minister Zdrowia wystąpił do wnioskodawcy o uzupełnienie wniosku pismem z dnia 20 lipca 2012 r., znak: MZ-PLR-460-16086-1/KWA/12. Wnioskodawca złożył w MZ nowy wniosek refundacyjny oraz uzupełnienia w postaci nowych wersji w/w analiz pismem z dnia 2 sierpnia 2012 r., a Ministerstwo przekazało je do AOTM dnia 3 sierpnia 2012 r. pismem nr MZ-PLR-460-14991-3/KB/12.

Zgodnie z aktualizacją wniosku, rozpatrywane w niniejszej analizie wskazanie kliniczne do stosowania wnioskowanej technologii brzmi: **'Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) certolizumabem pegol'** i jest identyczne z tytułem rozpatrywanego programu lekowego. Analiza Agencji została opracowana na podstawie wspomnianych powyżej zaktualizowanych analiz dostarczonych do AOTM.

W złożonym wniosku, jako argumenty za objęciem refundacją, podmiot odpowiedzialny wskazuje, iż zgodnie z art. 25 pkt 14) lit. c ustawy o refundacji uzasadnienie wniosku stanowią: analiza kliniczna, analiza ekonomiczna, analiza wpływu na system ochrony zdrowia, analiza racjonalizacyjna oraz informacje dotyczące działalności naukowo-badawczej i inwestycyjnej stanowiące załączniki do wniosku.

### 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Przedmiotowa technologia jest po raz pierwszy przedmiotem oceny AOTM.



### 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Dotychczas, Rada Konsultacyjna oraz Prezes AOTM wydawali szereg opinii w odniesieniu do różnych produktów leczniczych i sposobu ich finansowania w leczeniu RZS.

W odniesieniu do Terapeutycznego Programu Zdrowotnego 'Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym', analogicznego do proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego dla CZP i obejmującego podawanie dorosłym chorym na agresywną postać RZS innych leków biologicznych (obecnie infliksimabu, adalimumabu, etanerceptu i rytuksymabu), stanowiska RK oraz rekomendacje Prezesa AOTM przedstawia tabela poniżej.

Tabela 1. Zestawienie stanowisk RK i rekomendacji Prezesa AOTM dotyczących TPZ RZS i MIZS

TPZ	Nr Stanowiska / Rekomendacji	Data	Wskazanie	Rekomendacja
TPZ: Leczenie RZS i MIZS o przebiegu agresywnym	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 109/2011	19 grudnia 2011	RZS i MIZS	Rada Konsultacyjna uważa za <b>zasadne zakwalifikowanie</b> świadczenia opieki zdrowotnej 'Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym' w nowym brzmieniu, jako świadczenia gwarantowanego pod warunkiem obniżenia ceny terapii tocilizumabem do poziomu ceny innymi lekami biologicznymi modyfikującymi przebieg choroby
	Rekomendacja Prezesa AOTM nr 93/2011	19 grudnia 2011	RZS i MIZS	Prezes Agencji rekomenduje <b>zakwalifikowanie</b> świadczenia opieki zdrowotnej 'Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym', jako świadczenia gwarantowanego, w nowym kształcie z uwzględnieniem substancji czynnej tocilizumab, pod warunkiem obniżenia kosztu terapii tocilizumabem do poziomu kosztu innymi lekami biologicznymi modyfikującymi przebieg choroby.
TPZ: Leczenie RZS i MIZS o przebiegu agresywnym	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 108/2011	19 grudnia 2011	RZS i MIZS	Rada Konsultacyjna uważa za <b>zasadne usunięcie</b> świadczenia gwarantowanego 'Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym' w dotychczasowym brzmieniu z wykazu świadczeń gwarantowanych
	Rekomendacja Prezesa AOTM nr 92/2011	19 grudnia 2011	RZS i MIZS	Prezes Agencji rekomenduje <b>usunięcie</b> świadczenia gwarantowanego 'Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym' w dotychczasowym kształcie.
TPZ: Leczenie RZS i MIZS o przebiegu agresywnym	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 36/12/2010	24 maja 2010 r.	RZS i MIZS	Rada Konsultacyjna uznaje za <b>zasadną zmianę warunków realizacji przedmiotowego świadczenia</b> zgodnie z propozycją przedstawioną w zleceniu Ministra Zdrowia. Zaproponowane przez Ministerstwo Zdrowia zmiany są odzwierciedleniem aktualnej praktyki klinicznej, ich przeprowadzenie leży w interesie pacjentów a zapisy dotyczące leflunomidu są zgodne z poprzednim stanowiskiem Rady dotyczącym sposobu finansowania tej technologii medycznej.
	Rekomendacja Prezesa AOTM nr 17/2010	24 maja 2010 r.	RZS i MIZS	Prezes Agencji <b>rekomenduje zmianę poziomu oraz sposobu finansowania, a także zmianę warunków realizacji świadczenia gwarantowanego</b> „Leczenie reumatoidalnego zapalenia i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, w kształcie zaproponowanym w zleceniu Ministra Zdrowia z dnia 8 kwietnia 2010 r. (znak pisma: MZPLE-460-9735-45/BRB/10).
TPZ: Leczenie RZS i MIZS lekami modyfikującymi o dużej i umiarkowanej aktywności choroby w warunkach ambulatoryjnych	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 35/12/2010	24 maja 2010 r.	RZS i MIZS	Rada Konsultacyjna <b>uznaje za zasadną zmianę warunków realizacji świadczenia</b> zgodnie z propozycją przedstawioną w zleceniu Ministra Zdrowia. Zmiany są odzwierciedleniem aktualnej praktyki klinicznej, ich przeprowadzenie leży w interesie pacjentów i nie będą miały one istotnego wpływu na budżet państwa publicznego.
	Rekomendacja Prezesa AOTM nr 15/2010	24 maja 2010 r.	RZS i MIZS	Prezes Agencji <b>rekomenduje zmianę warunków realizacji świadczenia gwarantowanego</b> „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lekami modyfikującymi o dużej i umiarkowanej aktywności choroby w warunkach ambulatoryjnych”, realizowanego w zakresie programu zdrowotnego, w kształcie proponowanym zleceniem Ministra Zdrowia z dnia 8 kwietnia 2010 r. (znak pisma: MZ-PLE-460-9735-46/BRB/10).

## Agresywny RZS

TPZ: Leczenie RZS i MIZS o przebiegu agresywnym	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 20/10/26/2009	14 grudnia 2009 r.	RZS i MIZS	Rada Konsultacyjna <b>uważa za zasadne zmiany zaproponowane w pismach Ministra Zdrowia</b> z dnia 3 listopada 2009 (pismo znak MZ-PLE-460-9759-1/EM/09 oraz MZ-PLE-460-9759-2/EM/09) polegające za zmianie warunków realizacji niektórych terapeutycznych programów zdrowotnych.
	Rekomendacja Prezesa AOTM nr 25/2009	14 grudnia 2009 r.	RZS i MIZS	Prezes Agencji <b>rekomenduje zmianę warunków realizacji świadczenia gwarantowanego</b> „leczenie reumatoidalnego zapalenia i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” w zakresie programu zdrowotnego, w kształcie zaproponowanym zleceniem Ministra Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r. (znak pisma: MZ-PLE-460-9759-1/EM/09).
TPZ: Leczenie RZS i MIZS lekami modyfikującymi o dużej i umiarkowanej aktywności choroby w warunkach ambulatoryjnych	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 19/10/26/2009	14 grudnia 2009 r.	RZS i MIZS	Rada Konsultacyjna uważa <b>za zasadne zakwalifikowanie</b> przedmiotowego świadczenia jako świadczenia gwarantowanego, realizowanych w ramach terapeutycznych programów zdrowotnych Narodowego Funduszu Zdrowia.
	Rekomendacja Prezesa AOTM nr 12/2009	14 grudnia 2009 r.	RZS i MIZS	Prezes Agencji <b>rekomenduje zakwalifikowanie</b> świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lekami modyfikującymi o dużej i umiarkowanej aktywności choroby w warunkach ambulatoryjnych”, w zakresie programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego, realizowanego zgodnie z warunkami realizacji zaproponowanymi w zleceniu Ministra Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r. (znak pisma: MZ-PLE-460-9759-1/EM/09).
Enbrel (etanercept) Humira (adalimumab), Remicade (infliksimab)	Uchwała nr 52/15/2008	16 października 2008 r.	RZS	Rada Konsultacyjna <b>rekomenduje kontynuowanie finansowania</b> etanerceptu (Enbrel®), infliksimabu (Remicade®), adalimumabu (Humira®) w ramach I rzutu leczenia biologicznego RZS w TPZ prowadzonym przez NFZ z uwzględnieniem wyboru w terapii inicjującej leku aktualnie najtańszego. Na podstawie dostępnych analiz oraz opinii należy uznać, że efektywność kliniczna wszystkich wymienionych w rekomendacji leków przeciw TNF $\alpha$ jest podobna i że każdy z nich może być zastosowany przy rozpoczynaniu leczenia biologicznego RZS.

<sup>6</sup> RK zarekomendowała również **zakwalifikowanie jako świadczenie gwarantowane** w ramach TPZ NFZ **leczenie łuszczycowego zapalenia stawów** przy wykorzystaniu produktów leczniczych **etanercept, adalimumab i infliksimab** (Stanowisko nr 8/3/19/2009 z dnia 19 października 2009 r.) oraz **leczenie łuszczycy zwykłej (plackowatej)** przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept, adalimumab, infliksimab i ustekinumab (Stanowisko nr 9/6/22/2009 z dnia 9 listopada 2009 r.)

Spośród produktów leczniczych stosowanych w leczeniu RZS **RoActemra (tocilizumab)** i **MabThera (rytuksymab)** również stanowiły przedmiot obrad Rady Konsultacyjnej. Szczegóły przedstawia tabela poniżej, przy czym w odniesieniu do MabThery zaprezentowane są opinie tylko w odniesieniu do jej stosowania w leczeniu RZS, natomiast w AOTM procedowano także nad zastosowaniem tego leku w leczeniu chorób nowotworowych – chłoniaków nieziarniczych i ziarniczych.

**Tabela 2. Zestawienie dotychczasowych stanowisk Rady Konsultacyjnej AOTM i rekomendacji Prezesa AOTM odnoszących się do substancji czynnych tocilizumab i rytuksymab**

Świadczenie / produkt leczniczy	Nr Stanowiska / Rekomendacji	Data	Wskazanie	Rekomendacja
RoActemra (tocilizumab)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 13/4/2010	15 lutego 2010 r.	RZS	Rada Konsultacyjna <b>uznaje za zasadne zakwalifikowanie</b> świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego tocilizumab (RoActemra®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem, że <b>koszt leczenia nie będzie wyższy niż koszt „terapii inicjującej” w leczeniu RZS, na okres dwóch lat</b> , po których podmiot odpowiedzialny przedstawi <b>dane dotyczące bezpieczeństwa leku</b> .
	Rekomendacja Prezesa AOTM nr 9/2010	15 lutego 2010 r.	RZS	Prezes Agencji <b>rekomenduje zakwalifikowanie</b> świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego tocilizumab (RoActemra®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.
MabThera (rytuksymab)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 94/2011	7 listopad 2011 r.	RZS	Rada Konsultacyjna <b>uważa za zasadne utrzymanie finansowania</b> świadczenia gwarantowanego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego rituximab (Mabthera®)” pod warunkiem znaczącego obniżenia ceny.

	Rekomendacja Prezesa AOTM nr 79/2011	7 listopad 2011 r.	RZS	Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia</b> z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego rituximab (Mabthera®)”. Jednocześnie warunkiem pozostawienia aktualnego sposobu finansowania przedmiotowej terapii jest znaczne obniżenie ceny produktu leczniczego.
--	--------------------------------------	--------------------	-----	---

Przedmiotem obrad Rady Konsultacyjnej były również inne produkty lecznicze mające swoje zastosowanie w RZS. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 3. Zestawienie dotychczasowych stanowisk/uchwał RK i rekomendacji Prezesa AOTM odnoszących się do RZS**

Świadczenie / produkt leczniczy	Nr Stanowiska / Rekomendacji	Data	Wskazanie	Rekomendacja
Movalis (meloxicam)	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 44/13/2010	21 czerwca 2010 r.	RZS, choroba zwyrodnieniowa, ZSSK	Rada Konsultacyjna <b>rekomenduje niefinansowanie</b> ze środków publicznych meloxicamu (Movalis®) w ramach wykazu leków refundowanych. Rada uznała, że wnioskowany produkt leczniczy nie wnosi istotnych korzyści do terapii RZS, choroby zwyrodnieniowej oraz ZSSK, a wiąże się z istotnym ryzykiem poważnych działań niepożądanych, przypisanych klasie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, oraz wysokimi, prognozowanymi kosztami refundacji. Wobec tego, Rada nie rekomenduje finansowania produktu leczniczego Movalis® ze środków publicznych.
(Orencia) abatacept	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 12/4/2010	15 lutego 2010r.	RZS	Rada Konsultacyjna <b>uznaje za niezasadne zakwalifikowanie</b> świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego abatacept (Orencia) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego. Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił danych, które w ocenie Rady usuwałyby poprzednie zastrzeżenia do równoważności klinicznej abataceptu i rytuksymabu, a przedstawiona analiza pośrednia nie spełnia wszystkich wymagań krytycznych stawianych takim porównaniom. Ponadto, brak jest jeszcze pełnej oceny bezpieczeństwa stosowania abataceptu
	Rekomendacja Prezesa AOTM nr 8/2010	15 lutego 2010r.	RZS	Prezes Agencji <b>nie rekomenduje zakwalifikowania</b> świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego abatacept (Orencia®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.
Arava (leflunomid)	Stanowisko Nr 50/15/2009	3 sierpnia 2009 r.	II linia leczenia aktywnej postaci RZS	Rada Konsultacyjna <b>rekomenduje finansowanie</b> ze środków publicznych leflunomidu (Arava) w ramach <b>wykazu leków refundowanych</b> .
Seractil (deksibuprofen)	Stanowisko nr 60/17/2008	17 listopada 2008 r.	RZS, choroba zwyrodnieniowa, bóle pochodzenia mięśniowo-szkieletowego	Rada Konsultacyjna <b>rekomenduje finansowanie</b> deksibuprofenu (Seractil®) w przedmiotowym wskazaniu w ramach wykazu leków refundowanych, pod warunkiem dostosowania kosztów terapii deksibuprofenem do poziomu kosztów terapii buprofenem. Dostępne wyniki badań wskazują, że efektywność kliniczna deksibuprofenu nie różni się od efektywności buprofenu racemicznego kiedy obydwa leki są stosowane w porównywalnych dawkach.
Orencia (abatacept)	Uchwała nr 31/09/2008	30 czerwca 2008 r.	RZS	Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomenduje Ministrowi Zdrowia <b>niefinansowanie</b> ze środków publicznych stosowania abataceptu (Orencia®) w leczeniu RZS u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie innymi DMARD, w tym przynajmniej jednym inhibitorem TNF alfa. Stosowanie abataceptu u chorych z RZS nie zostało jeszcze dobrze przebadane. Leczenie abataceptem, który mógłby zastąpić stosowany obecnie rituksimab, mający podobny profil bezpieczeństwa i efektywność kliniczną, wiązałoby się z wyższymi kosztami.
Arava (leflunomid)	Uchwała nr 26/08/2008	9 czerwca 2008 r.	RZS	Rada Konsultacyjna <b>rekomenduje Ministrowi Zdrowia nieumieszczanie leflunomidu na liście leków refundowanych</b> , ponieważ leflunomid dostępny jest w programie lekowym, który umożliwia właściwą kontrolę jakości i prowadzenia pacjentów. Leflunomid powinien pozostać dostępny w ramach programu lekowego. Kontrola kwalifikowania pacjentów do leczenia leflunomidem jest niezbędna.

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl>

## 2.4. Problem zdrowotny

### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

**ICD-10: M 05 (Serododatnie reumatoidalne zapalenie stawów)  
M 06 (Seroujemne reumatoidalne zapalenie stawów)**

**Reumatoidalne zapalenie stawów** (RZS, gościec) jest przewlekłą chorobą układową tkanki łącznej o podłożu autoimmunologicznym, charakteryzującą się nieswoistym zapaleniem symetrycznym stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych, prowadzącą do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci. W zależności od obecności lub braku autoprzeciwciał w surowicy (czynnik reumatoidalny RF) wyróżnia się serologicznie dodatni lub ujemny RZS.

### Epidemiologia

Częstość występowania RZS wynosi 0,3-2,0%, najczęściej przyjmuje się chorobowość 1,0%. Szczyt zachorowalności przypada na 4. i 5. dekadę życia. Kobiety chorują 3 razy częściej niż mężczyźni. W większości przypadków (55-65%) RZS rozwija się w ciągu kilku tygodni, bez istotniejszych objawów. Rzadziej (ok. 10-15% chorych), choroba rozwija się nagle, w ciągu kilku dni. U pozostałych osób (15-20 %) – w ciągu kilkunastu dni. RZS jest chorobą nieuleczalną, postępującą, w leczeniu której dąży się do uzyskania i utrzymania jak najdłuższej remisji, a co z tym związane – poprawy jakości życia. Szacuje się że ok. 50% chorych po 5 latach traci zdolność do pracy, a po 10 latach liczba ta wzrasta do 100%.

### Etiologia i patogenez

Przyczyny choroby nie są znane. Najprawdopodobniej istotne są czynniki infekcyjne, genetyczne i immunologiczne. Uznaje się, że do rozwoju choroby dochodzi w wyniku pobudzenia limfocytów T ego- lub endogennym antygenem u osób, które wykazują predyspozycje genetyczne. W ostatnim czasie sugeruje się związek aktywności limfocytów Th17 z rozwojem RZS. Występują one często w błonie maziowej osób chorych, nie stwierdza się ich raczej u osób zdrowych. Limfocyty Th17 silnie pobudzają makrofagi do wydzielania cytokin prozapalnych – m.in. kluczowych TNF-alfa, IL-1, IL-6. Dochodzi przy tym do zmniejszenia uwalniania cytokin przeciwzapalnych. TNF-alfa jest odpowiedzialny głównie za uwalnianie metaloproteinaz niszczących kości i chrząstki, zwiększanie przenikania do miejsc zmienionych chorobowo innych czynników prozapalnych, uwrażliwianie włókien bólowych na prostaglandyny, w wyniku czego dochodzi do wyzwolenia bólu. IL-1 oraz IL-6 odpowiedzialne są za reakcje ostrej fazy, ich wydzielanie pobudzane jest dodatkowo przez TNF-alfa. Ponadto, o związek z rozwojem RZS podejrzewa się limfocyty B, które produkują cytokiny prozapalne. Terapie eliminujące limfocyty B są często skuteczne w leczeniu RZS, co wspiera teorię ich udziału w procesie chorobowym.

### Obraz kliniczny

Najczęściej do pierwszych charakterystycznych objawów RZS należą ból i obrzęk symetrycznych małych stawów, zazwyczaj rąk i stóp (częściej pierwszymi zajętymi stawami są stawy rąk), w późniejszym czasie dochodzi do zajęcia procesem chorobowym dużych stawów, np. kolanowych i barkowych. Obserwuje się także sztywność poranną zwykle utrzymującą się ponad godzinę, co spowodowane jest gromadzeniem się płynu w tkankach w czasie snu. Stawy są bolesne podczas ucisku, obrzęknięte i nieznacznie ocieplone bez zaczerwienienia. Objawom tym towarzyszą ogólne rozbiecie i zmęczenie, ból mięśni, sztywność stawów i ograniczoność ich ruchów, stan podgorączkowy, brak łaknienia, chudnięcie. W późnym okresie widoczne są deformacje stawów (podwichnięcia, deformacje typu łabędziej szyjki/palce butonierkowe, odchylenie łokciowe) prowadzące z czasem do niepełnosprawności ruchowej o różnym nasileniu w zależności od przebiegu choroby. Oprócz zmian w obrębie stawów, stan chorego pogarszają zmiany zlokalizowane poza stawami. Należą do nich m.in.:

- guzki reumatoidalne – charakterystyczne małe niebolesne stwardnienia/zgrubienia podskórne, zlokalizowane głównie na przedramionach oraz w miejscach naturalnie narażonych na ucisk, mogą też występować w narządach wewnętrznych i niekorzystnie wpływać na ich funkcjonowanie (np. zwłóknienia, zrosty, zakażenia),
- zmiany w obrębie układu krążenia – zapalenie osierdzia, zmiany w mięśniu serca, zmiany zastawkowe, nadciśnienie płucne, miażdżyca, choroba zakrzepowo-zatorowa,
- zmiany w płucach – zapalenie opłucnej, włóknienie, zrosty,
- zmiany w narządzie wzroku w przebiegu wtórnego zespołu Sjorgena,
- zmiany w nerkach głównie w wyniku działań niepożądanych stosowanej farmakoterapii,
- zapalenie naczyń,

- zmiany w układzie nerwowym – zespół cieśni nadgarstka, polineuropatie,
- powiększenie węzłów chłonnych,
- powiększenie śledziony.

### Leczenie i cele leczenia

Leczenie pacjentów z RZS obejmuje farmakoterapię, rehabilitację ruchową oraz w wybranych przypadkach interwencję chirurgiczną. Za każdym razem terapia powinna być zindywidualizowana i uwzględniać stopień zaawansowania choroby, jej aktywność, obecność chorób towarzyszących, wcześniej stosowane leczenie, a także możliwości pacjenta i systemu ochrony zdrowia.

Podstawowymi lekami stosowanymi w leczeniu RZS są **leki modyfikujące przebieg choroby (DMARD)**.

Wyróżnia się:

- **klasyczne leki modyfikujące (DMARD, cDMARD)** wytwarzane technologiami syntetycznymi. Zalicza się tu: metotreksat, leflunomid, sulfasalazynę, leki przeciwmalaryczne i sole złota. Leczenie RZS powinno rozpoczynać się od zastosowania tych leków, zazwyczaj metotreksatu w monoterapii lub leczeniu skojarzonym z innym cDMARD. Podawanie metotreksatu powinno być połączone z suplementacją kwasem foliowym.
- **biologiczne leki modyfikujące (bDMARD)** wytwarzane w drodze inżynierii genetycznej. Zalicza się do nich: inhibitory TNF-alfa (etanercept, adalimumab, infliksymab, golimumab, certolizumab), inne – rytuksymab, tocilizumab, abatacept, anakinra. Leczenie tymi lekami powinno być rozpoczęte po niepowodzeniu i/lub nietolerancji terapii klasycznymi DMARD.

Ponadto pomocniczo stosuje się leki przeciwzapalne z grupy NLPZ oraz krótko, w najmniejszych skutecznych dawkach i w połączeniu z DMARD – glikokortykosteroidy (Szczeklik 2010, Puszczewicz 2010).

**Wytyczne European League Against Rheumatism (EULAR) z 2010** zalecają następujące postępowanie w leczeniu RZS:

1. Leczenie cDMARD należy rozpocząć jak najszybciej po zdiagnozowaniu RZS.
2. Celem leczenia jest osiągnięcie remisji lub niskiej aktywności choroby w jak najkrótszym czasie, a dopóki cel nie zostanie osiągnięty leczenie należy dostosowywać (intensyfikacja lub zmiana leczenia) poprzez częste i dokładne monitorowanie (co 1-3 miesiące).
3. U pacjentów z czynnym RZS metotreksat stanowi element I linii leczenia.
4. W przypadku przeciwwskazań do metotreksatu lub nietolerancji należy rozważyć kolejne cDMARD: leflunomid, sulfasalazynę lub sole złota.
5. U pacjentów nieleczonych wcześniej DMARD, niezależnie od terapii glikokortykosteroidami, można stosować monoterapię cDMARD. Jednakże w przypadku obecności niekorzystnych czynników rokowniczych (duża aktywność choroby, wczesne uszkodzenia strukturalne) można zastosować terapię skojarzoną metotreksat+bDMARD.
6. Jeśli cel leczenia nie zostanie osiągnięty przy pierwszej terapii DMARD, w przypadku obecności niekorzystnych czynników rokowniczych, takich jak:
  - obecność autooprzeciwciał (przeciwko czynnikowi reumatoidalnemu i/lub przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi, szczególnie przy ich wysokim poziomie);
  - duża aktywność choroby – określana wskaźnikami DAS, liczbą obrzękniętych stawów lub parametrami ostrej fazy (białko C-reaktywne, M.IN.);
  - wczesne wystąpienie nadżerek,pacjent powinien mieć możliwość otrzymania bDMARD, natomiast w przypadku braku czynników niekorzystnych zalecane jest zastosowanie innego cDMARD przez dalsze 3-6 miesięcy.
7. U pacjentów z niezadowolającą odpowiedzią na metotreksat i/lub inne cDMARD w połączeniu lub bez glikokortykosteroidami, należy rozpocząć terapię bDMARD. Aktualną praktyką jest zastosowanie inhibitora TNF w skojarzeniu z metotreksatem.
8. Pacjenci po niepowodzeniu leczenia pierwszym inhibitorem TNF powinni otrzymać inny inhibitor TNF, abatacept, rytuksymab lub tocilizumab.
9. W przypadkach opornego na leczenie, ciężkiego RZS lub przeciwwskazań do zastosowania leków biologicznych lub ww. cDMARD, można rozważyć monoterapię lub terapię skojarzoną z azatiopryną, cyklosporyną A (lub wyjątkowo cyklofosfamidem).
10. Intensywne strategie terapeutyczne należy rozważyć u każdego pacjenta, jednakże największe korzyści mogą odnieść pacjenci z negatywnymi czynnikami rokowniczymi.
11. Jeśli u pacjenta wystąpi stała remisja, po ograniczeniu glikokortykosteroidów można rozważyć także ograniczenie bDMARD (poprzez wydłużanie odstępów pomiędzy dawkami lub zmniejszanie dawek) szczególnie, gdy stosowane jest leczenie skojarzone z syntetycznym DMARD.
12. W przypadkach utrzymującej się długotrwałej remisji można rozważyć zmniejszenie dawki cDMARD, jednakże ze względu na brak dowodów potwierdzających tą strategię oraz dane wskazujące na

zwiększoną częstotliwość zaostrzeń działanie to należy przeprowadzić z dużą ostrożnością i rygorystyczną oceną.

13. Przy dostosowywaniu leczenia, poza aktywnością choroby należy wziąć pod uwagę czynniki takie jak: pogorszenie zmian strukturalnych, choroby współwystępujące i bezpieczeństwo (Puszczewicz 2010, EULAR 2010)

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 4. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych

Nazwa, postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Cimzia 200mg/ml, 2 ampułkostrzykawki, lek występuje w postaci roztworu do wstrzykiwań podskórnych. EAN 5909990734894
Substancja czynna	Certolizumab pegol
Droga podania	Podskórna
Mechanizm działania	Grupa farmaceutyczna: inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF alfa), kod ATC: L04AB05  <b>Certolizumab pegol jest rekombinowanym, humanizowanym fragmentem Fab przeciwciała przeciwko TNF alfa sprzężonym z PEGiem (glikolem polietylenowym)</b> , dzięki czemu wydłużeniu ulega okres jego półtrwania w organizmie oraz AUC w porównaniu z cząstką niepegylowaną – do 8,5 – 10,5 dni w czasie regularnego podawania (EPAR Cimzia). 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. Certolizumab pegol ma duże powinowactwo do ludzkiego TNF alfa, w sposób wybiórczy neutralizuje jego działanie, ale nie neutralizuje limfotoksyny alfa (TNF beta) (ChPL Cimzia).

### 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego (ChPL Cimzia)

Procedura rejestracyjna	Centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	1. = 2.: <b>01.10.2009</b>
Wnioskowane wskazanie	Zgodnie z ChPL: <b>produkt Cimzia w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany u dorosłych pacjentów w leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia 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 metotreksat, jest niewystarczająca. Produkt Cimzia można stosować w monoterapii w przypadku, gdy metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane</b>  Zgodnie z pismem zleającym: <b>w ramach programu lekowego 'Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) certolizumabem pegol'</b>
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Zalecana dawka początkowa u dorosłych pacjentów z RZS wynosi 400mg (2 wstrzyknięcia po 200mg na dobę) przyjmowane w tygodniu 0, 2 i 4. Następnie stosuje się dawkę podtrzymującą 200mg co 2 tygodnie. W trakcie leczenia, jeśli właściwe, należy kontynuować podawanie metotreksatu. Dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczna następuje w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy starannie rozważyć kontynuowanie leczenia u pacjentów, u których w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia nie uzyskano korzyści terapeutycznej.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	n/d
Przeciwwskazania	- nadwrażliwość na substancje czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą - czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenie, takie jak posocznica lub zakażenia oportunistyczne

	- umiarkowana lub ciężka niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA)
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

Certolizumab pegol po raz pierwszy na świecie do obrotu został dopuszczony dnia 13 maja 2009 r. w Stanach Zjednoczonych. Przed tym czasem, nie został zarejestrowany w żadnym innym państwie.

### 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 6. Wnioskowane warunki objęcia refundacją (zgodnie z wnioskiem refundacyjnym)

Cena zbytu netto	[REDAKTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Lek wydawany bezpłatnie
Grupa limitowa	[REDAKTED]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDAKTED]

### Opis proponowanego programu lekowego

[REDAKTED]

[REDAKTED]

[REDAKTED]

Nazwa programu	[REDAKTED]
Kryteria włączenia do programu	[REDAKTED]
Kryteria wyłączenia z programu	[REDAKTED]

	[REDACTED]
<b>Dawkowanie i sposób podawania</b>	[REDACTED]
<b>Monitorowanie leczenia</b>	[REDACTED]
<b>Kryteria zakończenia udziału w programie</b>	[REDACTED]

[REDACTED]

### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

###### Interwencje rekomendowane

###### **Polska, Stanowisko Zespołu Ekspertów Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii w sprawie diagnostyki i terapii RZS, 2008**

Zgodnie z zaleceniami sformułowanymi przez Zespół Ekspertów Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii, w terapii aktywnej postaci RZS, po uprzednim wykluczeniu przyczyn infekcyjnych, należy każdorazowo wdrożyć leczenie GKS podawanymi w dawkach dostosowywanych do indywidualnej odpowiedzi na leczenie. Czas trwania terapii zdeterminowany jest okresem utrzymywania się objawów zapalenia. Po ich ustaniu należy całkowicie odstawić GKS.

W terapii wczesnego RZS jednocześnie z GKS należy stosować leczenie modyfikujące przebieg choroby. Lekiem pierwszego wyboru powinien być metotreksat. W przypadku przeciwwskazań do jego podania lub braku tolerancji na lek, należy rozważyć terapię leflunomidem. Po uzyskaniu odpowiedzi klinicznej za pomocą cDMARD, dawkowanie należy zmniejszyć do dawek podtrzymujących, jednocześnie całkowicie odstawiając GKS. Jeżeli monoterapia wskazanymi lekami okaże się nieskuteczna, rekomendowanym postępowaniem w kolejnym kroku jest kojarzenie kilku cDMARD.

W przypadku braku powodzenia terapii skojarzonej cDMARD, należy wdrożyć biologiczne leczenie antycytokinowe tj. inhibitory TNF- $\alpha$  lub innych. Zgodnie z zaleceniami, powinno być ono sprzężone ze



stosowaniem metotreksatu lub wyjątkowo z innymi lekami immunosupresyjnymi lub modyfikującymi przebieg choroby. Leki biologiczne, za wyjątkiem infliksimabu, można stosować również w monoterapii. Wcześniejszą terapię lekami biologicznymi można rozważyć w przypadku wczesnego, ciężkiego i szybko postępującego RZS.

Po niepowodzeniu powyższego postępowania należy rozważyć leczenie rytuksymabem lub abataceptem. W okresach zaostrzeń dopuszcza się stosowanie NSAID. W wybranych przypadkach, gdy postępowanie farmakologiczne nie przynosi oczekiwanych efektów zdrowotnych, można rozważyć synowięrtę lub synowektomię (Rek Pol 2008).

### **Francja, Haute Autorite de Sante (HAS), 2007**

Jeśli objawy dużego nasilenia (np. zmiany strukturalne) są obecne od początku, konieczne jest bardziej intensywne leczenie w I linii, takie jak bDMARD, najlepiej w skojarzeniu z metotreksatem lub połączenie DMARD, np. metotreksat + sulfasalazyna + hydroksychlorochina z GKS. Brak jest opublikowanych danych pozwalających na zróżnicowanie dostępnych iTNF $\alpha$  pod względem efektywności klinicznej lub strukturalnej. Decyzję podejmuje się w oparciu o: najnowsze dane dotyczące bezpieczeństwa, stan pacjenta, *compliance* i możliwości stosowania leczenia skojarzonego z DMARD.

Biorąc pod uwagę długą historię stosowania iTNF $\alpha$  oraz niewielką ilość danych dotyczących długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności rytuksymabu w RZS, jego terapię należy rozpocząć, jeśli dwa iTNF $\alpha$  są przeciwwskazane lub były nieefektywne (HAS 2007).

### **Francja, Prescrire, 2009**

W przypadku braku efektywności terapii MTX po 3 miesiącach lub leczenia ciężkiej (agresywnej) postaci RZS zaleca się schemat MTX + iTNF $\alpha$ . Pod względem wygody stosowania zalecane są postaci podskórne, które wg Prescrire charakteryzują się podobnym profilem ryzyka i korzyści (podczas gdy np. infliksimab podawany jest i.v.). Monoterapia iTNF $\alpha$  w I linii nie jest zalecana ze względu na brak istotnych różnic w odniesieniu do MTX. W przypadku nieefektywności MTX+ iTNF $\alpha$  po około 3 miesiącach II linię leczenia stanowi rytuksymab z MTX (Prescrire 2009).

### **Hiszpania, Sociedad Española de Reumatología (SER), 2011**

We wczesnym RZS zaleca się podanie metotreksatu zaraz po rozpoznaniu, niezależnie od kryteriów klasyfikacji ACR. W celu osiągnięcia maksymalnej efektywności należy szybko zwiększać dawkę, aby osiągnąć 20 lub 25 mg 1x/tydz. po 3-4 miesiącach od rozpoczęcia terapii MTX. W niektórych przypadkach wczesnego RZS konieczne jest zastosowanie iTNF $\alpha$  w skojarzeniu z MTX w celu osiągnięcia szybkiej remisji, a następnie jej utrzymania za pomocą MTX w monoterapii. Głównym celem w leczeniu RZS jest uzyskanie zadowalającej odpowiedzi, tj. klinicznej remisji albo stanu niskiej aktywności choroby. Aby osiągnąć ten cel leczenie farmakologiczne należy dostosowywać co najmniej raz na 3 miesiące. Niezależnie od zastosowanej terapii początkowej, pacjent powinien być ściśle monitorowany. Jeśli w ciągu 3 miesięcy nie uzyskano adekwatnej odpowiedzi lub wystąpiły objawy toksyczności związane z DMARD, należy rozważyć możliwość zmiany leczenia, dodanie nowego leku lub zmianę dawkowania. W przypadku braku odpowiedzi konieczne jest, aby pacjent spełniający określone kryteria włączenia do innej terapii otrzymał kolejne leczenie w możliwie krótkim czasie. W przypadku nieskuteczności lub nietolerancji metotreksatu zaleca się użycie innego DMARD, terapii skojarzonej, czynników biologicznych lub ostatecznie terapii eksperymentalnej. Możliwe jest także zastosowanie innych terapii o efektywności udowodnionej w badaniach klinicznych. Analizowano skuteczność DMARD w monoterapii i skojarzeniu, także w odniesieniu do schematów zawierających lek biologiczny i DMARD inny niż MTX. SER jest zadania, iż połączenie infliksimabu i MTX w przeciwieństwie do innych DMARD (leflunomid, azatiopryna lub cyklosporyna) może mieć porównywalną skuteczność. Schematy te ogranicza jednak występowanie ciężkich działań niepożądanych, zwłaszcza infekcji. Połączenie z leflunomidem może również wywołać reakcje skórne i zapalenie naczyń. Obecnie nie ma danych pozwalających na określenie najlepszej opcji terapeutycznej po niepowodzeniu pierwszej terapii iTNF (możliwe zastosowanie kolejnego iTNF lub wybór terapii blokującej inny szlak: IL-1, kostymulacja limfocytów T, zmniejszenie liczby limfocytów B CD20 pozytywnych). Wyniki badania open-label wskazują, iż u pacjentów z zaostrzeniem RZS leczonych wcześniej lekiem biologicznym i nieotrzymujących już tego leku reinfuzja infliksimabu może być skuteczna i bezpieczna, natomiast w przypadku nieskuteczności terapii lekiem biologicznym:

- abatacept wykazał skuteczność u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na etanercept lub infliksimab,
- adalimumab może być skuteczny po niepowodzeniu terapii etanerceptem lub infliksymabem,
- infliksimab może być skuteczny po niepowodzeniu terapii etanerceptem,
- etanercept może być skuteczny po niepowodzeniu terapii infliksimabem.

Inne leki biologiczne, takie jak abatacept, rytuksymab, golimumab, tocilizumab oraz certolizumab stanowią alternatywę u pacjentów z brakiem odpowiedzi lub nietolerancją  $\geq 1$  terapii anty-TNF $\alpha$ . SER podkreśla efektywność infliksimabu, etanerceptu, adalimumabu, rytuksymabu, abataceptu, golimumabu, tocilizumabu i certolizumabu w oparciu o przeglądy systematyczne (SER 2011).

### **Wielka Brytania, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2007/2010 oraz 2010**

- Wytyczne dla leczenia iTNF $\alpha$  są następujące:

1. NICE rekomenduje iTNF $\alpha$  jako opcje w leczeniu dorosłych z czynnym RZS (parametr DAS28 > 5,1) potwierdzonym na 2 wizytach w odstępie 1 miesiąca, po terapii 2 lekami DMARD, w tym MTX (jeśli brak przeciwwskazań). Normalna terapia DMARD trwa 6 miesięcy, z 2 mies. w standardowej dawce, o ile znaczna toksyczność nie ograniczy dawki lub czasu leczenia.
2. iTNF $\alpha$  powinny być stosowane w skojarzeniu z MTX. W przypadku nietolerancji MTX lub przeciwwskazań, stosuje się je w monoterapii.
3. Leczenie iTNF $\alpha$  kontynuuje się, jeśli wystąpiła adekwatna odpowiedź (definiowana jako poprawa o  $\geq 1,2$  punkty w DAS28) po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii.
4. Po początkowym wystąpieniu odpowiedzi, terapię należy monitorować nie rzadziej niż co 6 miesięcy z uwzględnieniem oceny DAS28. Terapię należy zakończyć, jeśli adekwatna odpowiedź nie jest utrzymana.
5. U pacjentów, u których zakończono terapię iTNF $\alpha$  ze względu na działanie niepożądane przed oceną efektywności mającą miejsce po 6 miesiącach, można rozważyć zastosowanie alternatywnego iTNF $\alpha$ , po udokumentowanej dyskusji z pacjentem na temat korzyści i ryzyka.
6. NICE nie rekomenduje zwiększania dawek iTNF $\alpha$  ponad zarejestrowaną dawkę początkową.
7. Terapię inicjującą stanowi najtańszy lek (z uwzględnieniem kosztu podania, wymaganą dawkę i jej cenę). Mogą występować różnice w indywidualnych przypadkach ze względu na odmienny sposób podania i schemat leczenia, a także przeciwwskazania lub nietolerancje leczenia).
8. NICE nie rekomenduje zastosowania iTNF $\alpha$  w leczeniu ciężkiej, aktywnej postaci RZS u dorosłych nieleczonych wcześniej metotreksatem ani innym DMARD.
9. Inicjacja terapii iTNF $\alpha$  oraz obserwacja i ocena odpowiedzi oraz działań niepożądanych mogą być prowadzone tylko przez specjalistów reumatologów doświadczonych w stosowaniu iTNF $\alpha$ .

- Wytyczne dla leczenia po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF $\alpha$  są następujące:

1. Rytuksymab w skojarzeniu z MTX jest rekomendowany jako opcja kosztowo-efektywna w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim, aktywnym RZS, u których wystąpiła nieadekwatna odpowiedź lub nietolerancja na leki DMARD, w tym  $\geq 1$  terapię iTNF $\alpha$ . Leczenia rytuksymabem nie podaje się częściej niż co 6 miesięcy.
2. Terapię rytuksymab + MTX kontynuuje się wyłącznie, gdy osiągnięto adekwatną odpowiedź (definiowaną jako poprawa o  $\geq 1,2$  punkty w DAS28) po terapii inicjującej i utrzymuje się ona po ponownym podaniu z interwałem podania  $\geq 6$  miesięcy.
3. Adalimumab, etanercept, infliksimab i abatacept, w skojarzeniu z MTX są rekomendowane, jako opcje terapeutyczne wyłącznie w leczeniu dorosłych pacjentów z aktywną i ciężką postacią RZS, u których wystąpiła nieadekwatna odpowiedź lub nietolerancja na terapię innym DMARD, w tym  $\geq 1$  terapię iTNF $\alpha$ , i którzy nie mogą otrzymać rytuksymabu ze względu na przeciwwskazania lub przerwano leczenie rytuksymabem ze względu na działanie niepożądane. W porównaniu do rytuksymabu leki te charakteryzowały się wysokim współczynnikiem kosztów-efektywności lub były zdominowane przez rytuksymab.
4. Monoterapię adalimumabem i etanerceptem są rekomendowane jako opcje w leczeniu pacjentów z aktywną i ciężką postacią RZS, u których wystąpiła nieadekwatna odpowiedź lub nietolerancja na terapię innym DMARD, w tym  $\geq 1$  terapię iTNF $\alpha$ , i którzy nie mogą otrzymać rytuksymabu ze względu na przeciwwskazania do podania MTX, lub jeśli leczenie MTX musi zostać przerwane ze względu na działanie niepożądane.
5. Terapię adalimumabem, etanerceptem, infliksimabem i abataceptem kontynuuje się wyłącznie, gdy osiągnięto adekwatną odpowiedź w czasie 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Leczenie należy monitorować (w tym ocena DAS28), co najmniej co 6 miesięcy i kontynuować, jeśli adekwatna odpowiedź utrzymuje się.
6. Przy wykorzystaniu DAS28, specjaliści powinni uwzględnić jakiegokolwiek upośledzenia fizyczne, zmysłowe czy trudności w nauce, problemy z komunikacją lub objawy choroby, które mogły negatywnie wpłynąć na ocenę pacjenta i wprowadzić odpowiednią korektę leczenia.
7. Terapię rytuksymabem, etanerceptem, infliksimabem, adalimumabem czy abataceptem inicjuje zespół specjalistów doświadczonych w diagnozie i leczeniu RZS, pod kontrolą reumatologa.

NICE podkreśla, iż ścieżka leczenia po niepowodzeniu terapii iTNF $\alpha$  zależy od indywidualnej odpowiedzi pacjenta na terapię, doświadczenia klinicznego reumatologa oraz preferencji pacjenta, stąd niemożliwe jest jej ustalenie (NICE 2010).




**Wielka Brytania, British Society for Rheumatology i British Health Professionals in Rheumatology (BSR, BHPR), 2009**


Terapia biologiczna (w tym anty-TNF i rytuksymab) jest przydatna dla pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na DMARD, jednakże uzyskanie adekwatnej odpowiedzi jest warunkiem kontynuacji leczenia przez dłuższy czas (BSR 2009).



**Interwencje stosowane**

W tabeli poniżej zaprezentowano interwencje stosowane we wnioskowanym wskazaniu w opinii ekspertów klinicznych, do których zwrócono się z prośbą o opinię.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych w leczeniu agresywnej postaci RZS w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	Etanerceptem leczonych jest 1350 chorych, adalimumabem 600, infliksimabem 300. Łącznie jest to około 3% chorych na rzs.	Leczenie innymi lekami anty TNF alfa tj. etanerceptem, adalimumabem, infliksimabem. Lek może być stosowany jedynie zamiast nich, nie może być z nimi łączony.	Najtańszą technologią jest leczenie metotreksatem doustnym o rocznym koszcie leczenia jednego chorego około 150 zł. Roczny koszt leczenia metotreksatem podskórnym to koszt około 3 600 zł. Koszt leczenia leflunomidem to około 1000 zł. Spośród leków anty TNF najtańszy był Enbrel o oficjalnym koszcie rocznym 50 000 tys. zł pomniejszonym o upusty, które w chwili obecnej są utajnione.	Najskuteczniejszą technologią jest leczenie metotreksatem podskórnym. Leki anty TNF stosowane są jako jego uzupełnienie w przypadku niepełnej skuteczności.	W pierwszej linii leczenia powinien być stosowany metotreksat doustny, niekiedy podskórnym. W drugiej linii leczenia należy dodać lub zastąpić metotreksat leflunomidem, sulfasalazyna lub solami złota. W trzeciej linii, w przypadku nieskuteczności poprzednich, należy dodać lek anty-TNF alfa.
	W aktywnym RZS stosowane zgodnie z wytycznymi EULAR stosowane są syntetyczne leki modyfikujące (90% chorych leczonych): metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna, cyklosporyna, złoto; glukokortykoidy oraz leki biologiczne w programach terapeutycznych ( 2-3% chorych): infliksymab, etanercept, adalimumab; rituksymab,	Wnioskowana technologia jest komplementarną do obecnie dostępnych – nie sądzę by zastąpiła obecnie dostępne technologie	Metotreksat doustny	Najskuteczniejszy jest metotreksat w połączeniu z inhibitorem TNF alfa	Technologie rekomendowane: to najpierw metotreksat i inne syntetyczne leki modyfikujące – przy nieskuteczności włączenie leków biologicznych – rekomendacje są zgodne z zaleceniami europejskimi EULAR Polskie rekomendacje są zawarte w zaleceniach Konsultanta Krajowego opublikowane w Reumatologii 2012, nr 2 vol 50 str:83-91
	- adalimumab sc 40mg co 2 tyg. +/- MTX (8%)/(22,4%)* - etanercept sc. 50mg 1 x w tygodniu +/- MTX (38%)/(57,3%)* - infliksymab iv 0,3mg/kg m.c. w tygodniu 0, 2, 6, i co 8 tyg. + MTX (34%)/(9,9%)* - rytuksymab iv 2 wlewy po 1000mg co 14 dni + MTX (?)/(10,4%)*  Odsetek pacjentów leczonych daną terapią:	- adalimumab sc 40mg co 2 tyg. +/- MTX - infliksymab iv 0,3mg/kg m.c. w tygodniu 0, 2, 6, i co 8 tyg. + MTX - etanercept sc. 50mg 1 x w tygodniu +/- MTX	Ekspert odsyła do publikacji	Według dostępnej literatury skuteczność inhibitorów TNF-alfa jest porównywalna	- adalimumab sc 40mg co 2 tyg. +/- MTX - etanercept sc. 50mg 1 x w tygodniu +/- MTX - infliksymab iv 0,3mg/kg m.c. w tygodniu 0, 2, 6, i co 8 tyg. + MTX - rytuksymab iv 2 wlewy po 1000mg co 14 dni + MTX

	<p>- na podst. Orlewska E, Ancuta I, Anic B et al. Access to biologic treatment for rheumatoid arthritis in Central and Eastern European countries. Med Sci Monit 2011; 17 (4): SR1-13</p> <p>- *na podst. danych Ośrodka Terapii Biologicznej Instytutu Reumatologii</p>				
	<p>W leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym nie powinno być opcji postępowania polegającej na braku aktywnego leczenia. Po rozpoznaniu choroby należy bezzwłocznie włączyć do leczenia początkowo klasyczny lek modyfikujący przebieg choroby (w pierwszej kolejności gdy nie ma przeciwwskazań metotreksat), a jeżeli to leczenie jest nieskuteczne można dodać inny lek modyfikujący lub zamienić wcześniej stosowany na inny. Jeżeli takie postępowanie jest nadal nieskuteczne – nie uzyskujemy remisji choroby lub małej aktywności choroby należy rozważyć włączenie leku biologicznego. Obecnie lekami biologicznymi stosowanymi w pierwszej kolejności są inhibitory TNF<math>\alpha</math>. W Polsce w ramach programów terapeutycznych, a obecnie w ramach programów lekowych leczonych jest około 3000 chorych na RZS (około 1-2% populacji wszystkich chorych na RZS). Z tego około 20% jest leczonych adalimumabem, 45% etanerceptem, 10% infliksymabem, 25% rytuksymabem. Jeżeli przez 6 miesięcy pacjenci uzyskują remisję lub małą aktywność choroby to leczenie biologiczne zgodnie z zaleceniami programu jest przerywane, ale kontynuowane jest zazwyczaj leczenie klasycznym LMPCh. Po</p>	<p>Technologie medyczne, które mogą być częściowo zastąpione przez leczenie CTZ pegol reumatoidalnego zapalenie stawów:</p> <p>- leczenie innymi dostępnymi już obecnie inhibitorami TNF<math>\alpha</math>, które są stosowane w leczeniu RZS o przebiegu agresywnym: adalimumab, etanercept, infliksymab (leki przedstawiono w kolejności alfabetycznej).</p> <p>- CTZ mógłby być stosowany jako pierwszy inhibitor TNF<math>\alpha</math> (leczenie pierwszolinione), lub po nieskuteczności jednego z wymienionych wyżej inhibitorów – wówczas jako leczenie drugoliniowe (decyzja czy zastosować rytuksymab czy inny inhibitor TNF<math>\alpha</math> zależy od decyzji lekarza).</p>	<p>Cenowo stosowane dotychczas technologie są zbliżone. Trudno mi przedstawić rzeczywiste, prawdziwe koszty terapii poszczególnymi inhibitorami TNF<math>\alpha</math> i rytuksymabem. Wynika to z różnic jakie występowały podczas negocjacji z przedstawicielami NFZ i stosowanych różnych propozycji wpływających na rzeczywiste, ostateczne koszty leczenia w ostatnich latach. Dotyczy to m.in. dawek charytatywnych przekazywanych dla chorych podczas stosowania leczenia poszczególnymi lekami. Biorąc pod uwagę cenę rynkową poszczególnych preparatów, koszty stosowanych terapii są zbliżone. Ponadto oceniając rzeczywiste koszty leczenia trzeba uwzględnić także masę ciała chorych (dotyczy leczenia infliksymabem) oraz konieczność podawania infliksymabu i rytuksymabu w postaci wlewów dożylnych. W ocenie całkowitych kosztów nie jesteśmy w stanie także przewidzieć np. ile dawek rytuksymabu chory będzie otrzymywał w ciągu 2 lat terapii. Dlatego nie jestem w stanie podać najtańszej</p>	<p>Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów rozpoczyna się od klasycznych leków modyfikujących przebieg choroby (najczęściej: metotreksatu jako leku podstawowy, sulfasalazyny, leflunomidu soli żłota, chlorochiny, hydroxychlorochiny, cyklosporyny). W razie ich nieskuteczności należy rozpocząć leczenie lekami biologicznymi, w pierwszej kolejności inhibitorami TNF<math>\alpha</math> (strategię leczenia RZS opisałem już w punkcie 2). Certolizumab pegol jest co najmniej tak skuteczny jak inne stosowane wcześniej inhibitory TNF<math>\alpha</math>. Dotychczas w Polsce w leczeniu RZS o przebiegu agresywnym leczeniem pierwszolinowym w ramach programu terapeutycznego był inhibitor TNF<math>\alpha</math>, który uzyskiwał status terapii inicjującej. Nie udowodniono, że konkretny inhibitor TNF<math>\alpha</math> był bardziej skuteczny od pozostałych i wybór tzw. terapii inicjującej był dokonywany po negocjacjach cenowych i mógł ulegać zmianie co 6 miesięcy. Leczeniem drugoliniowym w ramach programu u chorych na RZS był inhibitor TNF<math>\alpha</math> lub rytuksymab pod warunkiem spełnienia kryteriów kosztowych wyznaczonych dla terapii drugiej linii. Leczeniem trzecioliniowym w ramach programu u chorych na RZS był rytuksymab. Od lipca 2012r. zostały wprowadzone programy lekowe i o wyborze konkretnego inhibitora TNF<math>\alpha</math> decyduje lekarz prowadzący. Obecnie nie jesteśmy w stanie jednoznacznie określić, który ze stosowanych dotychczas inhibitorów TNF<math>\alpha</math>: adalimumab, etanercept czy infliksimab (wymieniane alfabetycznie) jest zdecydowanie najskuteczniejszą formą terapii. Podobnie jeżeli oceniamy leczenie drugoliniowe, to nie można jednoznacznie</p>	<p>Ostatnie zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego RZS oparte na zaleceniach EULAR i ACR zostały opublikowane w drugim numerze „Reumatologii” w 2012 roku: Jeżeli cel leczenia nie został osiągnięty po zastosowaniu pierwszego LMPCh, a u pacjenta występują czynniki złej prognozy (wysokie miana autoanticiał RF i/lub ACPA, duża aktywność choroby, wczesne nadżerki stawowe), należy rozważyć dodanie biologicznego LMPCh, jeśli te czynniki nie występują – zmianę dotychczas stosowanego syntetycznego LMPCh na inny lek z tej grupy. Można zastosować w skojarzeniu 2 (lub więcej) syntetyczne LMPCh. U chorych, u których odpowiedź na leczenie MTX i/lub innymi syntetycznymi LMPCh w połączeniu z GKS a bo bez GKS jest niedostateczna, powinno się rozpocząć leczenie biologicznym LMPCh. Aby zwiększyć skuteczność, inhibitor TNF<math>\alpha</math> powinien być stosowany w skojarzeniu z MTX lub innym LMPCh, jeśli MTX jest przeciwwskazany. Adalimumab, certolizumab, etanercept i tocilizumab mogą być wyjątkowo stosowane w monoterapii. Chorzy na RZS, którzy nie zareagowali na leczenie pierwszym inhibitorem TNF, powinni otrzymać inny inhibitor TNF, abatacept, rytuksymab, lub tocilizumab. Intensywne leczenie farmakologiczne należy rozważyć u każdego chorego, a szczególnie u chorych, u których występują czynniki złej prognozy. W wyborze terapii powinno się brać pod uwagę nie tylko aktywność choroby, ale także takie czynniki, jak progresja zmian strukturalnych, choroby towarzyszące i bezpieczeństwo leczenia.</p>

	zaostreniu choroby, które następuje zazwyczaj po kilku, kilkunastu miesiącach może być ponownie włączone leczenie lekiem biologicznym.		technologii w leczeniu RZS.	stwierdzić czy lepsze jest stosowanie rytuksymabu czy drugiego inhibitora TNFα. Decyzję tę powinien podejmować lekarz biorąc pod uwagę specyficzne uwarunkowania u poszczególnych chorych (np. choroby współistniejące, wystąpienie działań niepożądanych).	Zalecanymi inhibitorami TNFα są: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab (wymienione w kolejności alfabetycznej). Dotychczas w Polsce w ramach programów terapeutycznych dostępne były: adalimumab, etanercept, infliksymab i rytuksymab. Celem zapewnienia dostępności chorych na RZS do wszystkich nowych możliwości terapeutycznych rekomendowanych przez EULAR i ACR celowe jest udostępnienie także innych wyżej wymienionych leków.
	W zakresie terapii anty TNF: Adalimumab – 26%, Etanercept – 60%, Infliksimab – 13%	Terapie: etanercept, Adalimumab, infl ksimab	Aktualnie – wg wyceny katalogowej z programu lekowego – najtańsza terapia jest zastosowanie infliksimabu, ale dla osób o wadze do 65 kg, gdyż koszty tego leczenia są zależne od masy ciała.	Wg aktualnych rekomendacji brak dowodów potwierdzających większą skuteczność któregoś z w/w preparatów anty TNF. Jednak pomimo, że brak jest badań head-to-head to wyniki metaanaliz pośrednio wskazują, że skuteczność terapii certolizumabu jest co najmniej tak samo skuteczna jak leczenie pozostałymi inhibitorami TNF.	Ani Zespół Ekspertów Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii ani eksperci działający pod auspicjami EULAR nie wyróżniają któregoś leku z grupy anty-TNF.
	Obecnie w Polsce stosowane są następujące technologie medyczne podlegające refundacji: Adalimumab: 27% chorych leczonych inhibitorami TNF Etanercept: 60% chorych leczonych inhibitorami TNF Infliksimab: 13% chorych leczonych inhibitorami TNF (aktualny stan wg. Konsultanta Krajowego)	Wnioskowana technologia medyczna, po objęciu refundacją, częściowo zastąpi stosowanie Adalimumabu, Etanerceptu i Infl ksimabu.	Ze względu na brak szczegółowych danych dotyczących negocjacji cenowych, a także na znajomość wyłącznie ceny rynkowej wnioskowanej technologii, nie jestem w stanie udzielić kompletnej odpowiedzi na zadane pytanie.	Według opinii ekspertów nie ma danych świadczących o przeważającej skuteczności któregoś z inhibitorów TNF względem pozostałych, które pozwalałyby na określenie, który lek z tej grupy należy stosować w pierwszej kolejności [Furst et al. Ann Rheum Dis 2012, 71 Suppl 2:i2-45]. Wobec braku badań klinicznych bezpośrednio porównujących skuteczność poszczególnych inhibitorów TNF-alfa wnioski można wyciągać wyłącznie na podstawie porównań pośrednich. Wskazują one, że certolizumab pegol jest co najmniej tak samo skuteczny jak porównywane inhibitory TNF, a według niektórych badań, jego skuteczność przewyższa porównywane inhibitory TNF [Launois et al. J Rheumatology 2011; 38:5, Turkstra et al. Curr Med Res Opin 2011; 27:1855-1897].	Według stanowiska Zespołu Ekspertów Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii w Polsce, jak i rekomendacji europejskich, żaden z inhibitorów TNF alfa nie jest wyróżniany ponad pozostałe leki z tej grupy i rekomendowany jako produkt o wyróżniającej się skuteczności w grupie inhibitorów TNF alfa [Tlustochowicz i wsp. Reumatologia 2008; 46: 111-114, Smolen et al. Ann Rheum Dis 2010; 69: 964-975, Furst et al. Ann Rheum Dis 2012, 71 Suppl 2:i2-45].
	Etanercept – ok.90% Adalimumab – ok. 8 % Infliksimab – ok.1 %	Indywidualny wybór leku biologicznego z grupy anty-TNF alfa z 4 refundowanych, przypuszczalnie spowoduje włączanie nowych pacjentów na leczenie biologiczne, również do leczenia Certolizumabem ok. 1/3 – ¼	Dotychczas najtańszą technologią wg ceny katalogowej z programu lekowego jest leczenie Infliximabem jako leczenie biologiczne I-rzutu oraz Rituximabem jako leczenie biologiczne przy	Brak jest badań „head-to-head” porównujących skuteczność leków biologicznych z grupy anty-TNF-alfa. Wykonane badania „head-to-head”, wykazały większą skuteczność tocilizumabu vs. adalimumabu oraz ataciceptu vs adalimumabu. Dostępne analizy porównawcze skuteczności poszczególnych	Leki z grupy anty TNF-alfa: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infl ksimab

		nowo włączanych pacjentów oraz zmianę leczenia jednym preparatem anti-TNF alfa głównie etanerceptem i adalimumabem, (przy barku ich skuteczności) na Certolizumab.	nieskutecznym leczeniu lekami z grupy anti-TNF alfa.	leków anti-TNF alfa wykazują najmniejszą skuteczność infl ksimumabu w leczeniu aktywnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów.	
--	--	--	--	---	--

Możliwość zastosowania danej terapii w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów należy rozważać w kontekście obecnie obowiązującej sytuacji refundacyjnej. Aktualnie w Polsce, w zakresie leczenia pacjentów chorych na agresywną postać RZS, obowiązują zapisy Programu Lekowego (dawniej, przed 1 lipca 2012 roku – Terapeutycznego Programu Zdrowotnego) ‘Leczenie Reumatoidalnego Zapalenia Stawów (Rzs) i Młodzieńczego Idiopatycznego Zapalenia Stawów (Mizs) o Przebiegu Agresywnym’. Treść Programu określa Załącznik nr 16 do Zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 października 2011 roku. W odniesieniu do sposobu realizacji Programu, głównie w aspekcie rozliczeń kosztowych między NFZ a świadczeniodawcami, ulegał on modyfikacjom wraz z kolejnymi zarządzeniami Prezesa NFZ i na chwilę obecną ostatnim zarządzeniem w tym zakresie jest Zarządzenie Nr 42/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 lipca 2012 r.

W ramach w/w PL, w leczeniu agresywnej postaci RZS refundowane są następujące substancje lecznicze o charakterze biologicznym:

- I TNF-alfa: adalimumab, etanercept, infliksimab,
- przeciwciało monoklonalne anty CD20 – rytuksymab,
- metotreksat podskórny.

Substancje te refundowane są w 100%, w związku z czym pacjent nie ponosi żadnych kosztów związanych z ich stosowaniem. Program wskazuje, że adalimumab, etanercept oraz infliksimab mogą być terapią I linii, na II linii może być zastosowany jeden z nich lub rytuksymab, natomiast na III linii – tylko rytuksymab. W ramach programu dopuszcza się zastosowanie kolejno nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa u jednego pacjenta. Metotreksat podskórny podawany jest równocześnie z wybranym dla pacjenta lekiem biologicznym, gdy brak jest ku temu przeciwwskazań.

W odniesieniu do innych leków stosowanych w leczeniu agresywnej postaci RZS, wskazane w opisie problemu zdrowotnego jako cDMRD, ze względu na fakt, że nie stanowią one interwencji alternatywnych wobec rozważanego certolizumabu, nie będą szerzej omawiane w niniejszej analizie. Część z nich znajduje się w obecnie obowiązującym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r.

Tabela poniżej przedstawia przegląd leków biologicznych obecnie refundowanych w Polsce w leczeniu agresywnej postaci RZS.

**Tabela 9. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce – leków biologicznych – w leczeniu RZS o przebiegu agresywnym zgodnie z Zarządzeniem Nr 42/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 lipca 2012 r.**

Substancja czynna	Droga podania	Wielkość	Jednostka	Waga punktowa 2012 jednostki leku [pkt.] [1 pkt =1 PLN ]	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Nazwa, postać i dawka leku
<b>Adalimumab</b>	inj.	1	mg	1	5909990005055	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg
<b>Etanercept</b>	inj.	1	mg	1	5909990612161	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 25 mg/ml

<b>Infliximab</b>	inj.	1	mg	1	5909990900114	Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g
<b>Rituximab</b>	inj.	1	mg	1	5909990418817	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg
					5909990418824	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg



### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla certolizumabu pegol w populacji chorych na agresywną postać RZS w analizie wnioskodawcy wskazano 3 inne leki z grupy I TNFalfa. Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów, wraz z komentarzem Agencji przedstawia tabela poniżej.

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w AW	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
<b>Adalimumab</b>	„Na podstawie analizy aktualnych zaleceń postępowania w leczeniu RZS ustalono, że terapię inhibitorami TNF- $\alpha$ należy rozpocząć po niepowodzeniu syntetycznych DMARD tj. w I linii <b>leczenia biologicznego</b> . Po niepowodzeniu terapii pierwszego rzutu należy rozważyć zmianę na inny lek z grupy inhibitorów TNF- $\alpha$ lub włączenie terapii: abataceptem, tocilizumabem lub rytuksymabem w II linii <b>leczenia biologicznego</b> (...).	<b>Wybór uzasadniony</b> w świetle wytycznych praktyki klinicznej, stanowisk ekspertów oraz sytuacji refundacyjnej w Polsce.
<b>Etanercept</b>	W grupie inhibitorów TNF- $\alpha$ aktualnie refundacją objęte są: adalimumab, etanercept oraz infliksimab, które mogą być stosowane w zarówno w I linii (jako terapia inicjująca) lub w II linii leczenia biologicznego, czyli po nieskuteczności co najmniej jednego inhibitora TNF- $\alpha$ (...). Wstępna analiza kliniczna wykazała, że adalimumab, etanercept oraz infliksimab w I linii leczenia biologicznego cechują się udowodnioną skutecznością w zakresie kontrolowania objawów choroby, mierzonych odsetkiem pacjentów uzyskujących 20%, 50% oraz 70% poprawę w skali ACR (...)	
<b>Infliximab</b>	W II linii leczenia biologicznego badania RCT opublikowane w formie pełnych tekstów dostępne były wyłącznie dla abataceptu, rytuksymabu, abataceptu oraz tocilizumabu. Nie odnaleziono opublikowanych w postaci pełnotekstowej badań dla adalimumabu, etanerceptu, infliksimabu. W przypadku certolizumabu zakończone zostało badanie REALISTIC oceniające efektywność kliniczną certolizumabu w populacji, w której część pacjentów stosowała wcześniej inhibitory TNF- $\alpha$ , jednakże na chwilę obecną wyniki z tego badania dostępne są wyłącznie w formie abstraktów, co uniemożliwia przeprowadzenie pełnej analizy porównawczej certolizumabu z innymi lekami stosowanymi w II linii biologicznego.”	

Jak wskazano powyżej, w założeniu CZP w ramach proponowanego PL będzie podawany zamiennie z innymi I TNFalfa: ADA, INF i ETN, których stosowanie regulowane jest zapisami już funkcjonującego od 2009 roku PL ‘Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym’. Oba programy umożliwiają stosowanie leków biologicznych z grupy I TNFalfa w I oraz II linii leczenia. Dodatkowo, program dla ADA, INF i ETN, ze względu na fakt, że obejmuje także możliwość podawania pacjentom rytuksymabu, dopuszcza jego stosowanie na II linii leczenia. Ponadto, zgodnie z tym programem, rytuksymab jako jedyna opcja leczenia biologicznego, może być podawany w III linii leczenia, co właściwie wyklucza możliwość jego stosowania wcześniej, m.in. w II linii. Zatem wydaje się, że w I i II linii leczenia biologicznego stosowane są tylko I TNFalfa, rytuksymab jest natomiast terapią ostatniego rzutu.

Możliwe są takie sytuacje, w których lekarz prowadzący decyduje się na zastosowanie rytuksymabu w II linii u danego pacjenta ze względu np. na przeciwwskazania do stosowania I TNFalfa licząc się z tym, że jest to jednocześnie ostatnia opcja leczenia biologicznego dla tej osoby. Jednakże prawdopodobnie takie sytuacje zdarzają się rzadko i dlatego w opinii analityków AOTM zasadne jest nieuwzględnianie rytuksymabu jako potencjalnego komparatora dla CZP.

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Wnioskodawca odnalazł 19 przeglądów systematycznych i/lub metaanaliz dotyczących CZP, ADA, ETA lub INF. Ich autorzy wskazują przede wszystkim na brak badań bezpośrednio porównujących poszczególne leki biologiczne (tzw. badania *head-to-head*).

Na podstawie odnalezionych publikacji można wywnioskować, że kombinacja antagonistów I TNFalfa z MTX jest skuteczniejsza niż monoterapia MTX w leczeniu RZS u pacjentów po niepowodzeniu leczenia cDMARD. Zaleca się też łączne stosowanie leku biologicznego z MTX w każdym przypadku, gdy nie ma przeciwwskazań dla stosowania MTX. W przeciwnym razie można stosować monoterapię I TNFalfa, jednak nie w przypadku infliksimabu.

Co do względnej skuteczności poszczególnych leków biologicznych, trudno o jednoznaczna konkluzje – część autorów stwierdza, że wyniki porównań pośrednich wskazują na przewagę jednych nad drugimi, część wskazuje, że trudno to stwierdzić ze względu na niekiedy dość znaczną heterogeniczność poszczególnych badań. Wskazane jest prowadzenie dłuższych badań w celu określenia długotrwałej skuteczności leczenia biologicznego.

Ponadto, nie zaobserwowano drastycznego wzrostu częstości występowania AE w terapii kombinowanej lek biologiczny-MTX w okresie prowadzenia badań klinicznych. Konieczne jest jednak przeprowadzenie większych badań o dłuższym okresie obserwacji w celu zidentyfikowania rzadkich AE. Zwraca się tu m.in. uwagę na wzrost częstości występowania infekcji oraz zmian nowotworowych u pacjentów długotrwanie stosujących leczenie biologiczne.

Pełna charakterystyka opracowań wtórnych znajduje się w Analizie Klinicznej wnioskodawcy.

W toku prac nad raportem, analitycy AOTM dodatkowo zidentyfikowali raport Europejskiej Agencji Leków European Assessment Report for Cimzia (procedura EMEA/H/C/001037) będący oceną wszystkich danych, w tym badań klinicznych, w ramach rejestracji leku w procedurze centralnej. Raport ten zawiera bardzo szeroką charakterystykę substancji i w kolejnych częściach AWA będą się znajdowały do niego odniesienia. Za jego wiarygodnością przemawia fakt, że jest to dokument opracowany niezależnie, a więc bez wsparcia ze strony przemysłu farmaceutycznego (EPAR CZP).

### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Wnioskodawca przeprowadził równocześnie przeszukiwanie baz medycznych pod kątem opracowań wtórnych i badań pierwotnych.

W toku oceny przeprowadzonej przez wnioskodawcę strategii wyszukiwania opracowań wtórnych i badań pierwotnych stwierdzono, że analiza przedstawia dokładny opis zastosowanych metod – wymienia przeszukane medyczne bazy danych oraz osoby prowadzące wyszukiwania, wskazuje ramy czasowe objęte wyszukiwaniem i dni, w których było ono przeprowadzane, zawiera kompletny opis strategii i wylicza liczbę rekordów na każdym etapie wprowadzania haseł.

**Wnioskodawca przeszukał przede wszystkim podstawowe medyczne bazy danych: Medline, Embase i The Cochrane.** Populacji docelowej nie zawężano do precyzyjnie określonego wskazania wnioskowanego, co zapewniło możliwie najszersze wyszukiwanie bez ryzyka wykluczenia publikacji właściwych, ale niespełniających tak ścisłej definicji. Jako interwencje wskazano certolizumab pegol oraz infliksimab, adalimumab i etanercept nie wskazując na wymagane porównania między nimi. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a. Nie wprowadzono ograniczeń odnośnie punktów końcowych, co również zapewniło możliwie najszersze wyszukiwanie. Nie stosowano również filtrów. Publikacji wyszukiwano w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim. Załączone diagramy QUOROM przedstawiają wyczerpujący opis selekcji doniesień na poszczególnych jej etapach. Data odcięcia to 15.11.2011 roku.

Podsumowując, metodologia przeszukiwania doniesień w podstawowych medycznych bazach danych była prawidłowa. Pewne zastrzeżenia może natomiast budzić właściwie brak indeksacji synonimów Mesh – informacje na ten temat pojawiają się wyłącznie w załączonej strategii wyszukiwania w bazie Pubmed.

**Dodatkowo, przeszukane zostały inne zasoby internetowe:** CRD (Centre for Reviews and Dissemination), INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment), NICE (National Institute for Health Excellence), strony internetowe wybranych agencji rządowych (FDA, EMEA, MHRA, TGA), Trip Database, National Guidelines Clearinghouse (NGC), Australian National Health and Medical Research Council, Canadian Medical Association (CMA), National Library of Guidelines Specialist Library (NLH), New Zealand Guidelines Group, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov), raporty z badań klinicznych (ClinicalStudyResults.org), strony internetowe organizacji zajmujących się problematyką leczenia chorób reumatologicznych oraz doniesienia z konferencji naukowych: EULAR - The European League Against Rheumatism, NIAMS - National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases, Australian Rheumatology Association, Syrian Association for Rheumatology (S.A.R), Indian Rheumatology Association, Hong Kong Society of Rheumatology, American College of Rheumatology. Wykorzystywano hasła odnoszącą się do czterech rozpatrywanych interwencji, co zapewniło szerokie przeszukiwanie. Data odcięcia to 21 - 22.11.2011 roku.

Podsumowując, metodologia przeszukiwania doniesień w dodatkowych medycznych bazach danych była prawidłowa.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania wnioskodawca **nie odnalazł badań klinicznych bezpośrednio porównujących CZP z adalimumabem, infliksimabem i etanerceptem**, a jedynie z placebo. Z tego względu zdecydował się w pierwszej kolejności na ocenę poszczególnych substancji na podstawie dostępnych badań, w których zawsze były porównywane do placebo, a następnie na przeprowadzenie **porównania pośredniego między CZP a poszczególnymi komparatorami** poprzez wspólny komparator – placebo.

Ze względu na ograniczenia czasowe, analitycy AOTM nie przeprowadzili przeszukiwania kontrolnego. Jakkolwiek, ocenie poddane zostały ostatecznie włączone przez wnioskodawcę badania kliniczne dla CZP pod kątem informacji zawartych w raporcie EPAR dla CZP. Na tej podstawie stwierdzono, że badania dotyczące CZP włączone do analizy klinicznej wnioskodawcy są tożsame z badaniami omawianymi w w/w dokumencie. Natomiast ze względu na dość długi okres czasu, jaki upłynął od ostatniego wyszukiwania przeprowadzonego przez wnioskodawcę, analitycy AOTM przeprowadzili dodatkowe wyszukiwanie od listopada 2011 roku w bazach Medline, Embase i The Cochrane. Wyniki nie wykazały nowych badań nad CZP właściwych do włączenia do niniejszej analizy.

W odniesieniu do ADA, INF oraz ETN, ze względu na fakt, że są to terapie już refundowane w Polsce, nie prowadzono dla nich pełnej weryfikacji kontrolnej i po stwierdzeniu prawidłowości przeprowadzonej strategii przez wnioskodawcę, porzeczano na wynikach przez niego zaprezentowanych.

### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli (≥18 r.ż.) pacjenci z RZS o przebiegu agresywnym, u których nastąpiło <b>niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi DMARD, w tym MTX</b> . Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do PL stopień aktywności schorzenia określony został jako DAS28 > 5,1	-	Brak uwag
Interwencja	Certolizumab pegol podawany zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi	-	Brak uwag
Komparatory	Adalimumab, etanercept, infliksimab	-	Brak uwag
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zgon</li> <li>- odpowiedź na leczenie (ACR20, ACR50 i ACR70)</li> <li>- remisja choroby (wg DAS lub DAS28)</li> <li>- stopień niepełnosprawności (HAQ / HAQ-DI)</li> <li>- nasilenie zmian radiologicznych (wg skali Sharpa lub zmodyfikowanej skali Sharpa)</li> <li>- zmiana jakości życia (SF-36 PCS i SF-36 MCS)</li> <li>- liczba tkliwych stawów (TJC)</li> <li>- liczba obrzękniętych stawów (SJC)</li> <li>- ogólna ocena stanu zdrowia przez pacjenta (za pomocą dowolnej skali, w tym VAS)</li> <li>- wycofanie z badania ogółem</li> <li>- wycofanie z badania z powodu braku skuteczności</li> <li>- wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych</li> <li>- działania niepożądane ogółem</li> <li>- ciężkie działania niepożądane ogółem</li> <li>- infekcje</li> <li>- ciężkie infekcje</li> <li>- nowotwory</li> </ul>	-	Ścisłe zdefiniowane punkty końcowe wymagane w badaniach mogły prowadzić do zawężenia liczby wyszukanych publikacji. Nie stwierdzono jednak rozbieżności między badaniami odszukanymi przez wnioskodawcę a tymi opisanymi w EPAR Cimzia
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>- randomizowane z zaślepieniem lub bez zaślepienia</li> <li>- opublikowane w języku polskim, angielskim, francuskim i niemieckim (oraz w innych językach, pod warunkiem, że wyniki tych badań opublikowano w wiarygodnych anglojęzycznych opracowaniach wtórnych)</li> <li>- opublikowane w postaci pełnych tekstów (wykluczono badania dostępne wyłącznie w postaci abstraktów)</li> <li>- porównujące bezpośrednio certolizumab pegol z adalimumabem, etanerceptem lub infliksimabem a bo umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego certolizumabu pegol z aktywnymi komparatorami (adalimumab, etanercept, infliksimab)</li> <li>- z okresem obserwacji co najmniej 12-tygodniowym (dla fazy badania, w której porównywano aktywne leczenie z placebo)</li> </ul>	Z analizy wykluczone zostały badania dotyczące stosowania analizowanych leków w leczeniu innych jednostek chorobowych takich jak młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, choroba Leśniowskiego-Crohna, łuszczycy stawowa oraz inne formy spondyloartropatii.	Przyjęte kryteria nie brały pod uwagę możliwości włączenia do analizy badań nieklinicznych – obserwacyjnych, dostarczających informacji o efektywności praktycznej leków biologicznych. Analitycy AOTM nie zidentyfikowali jednak tego typu badań.

### 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy na temat zastosowania CZP w leczeniu agresywnej postaci RZS

Z uwagi na brak wystarczających dowodów naukowych, które pozwalały na przeprowadzenie wnioskowania o efektywności klinicznej CZP i pozostałych bDMARD w populacji docelowej zgodnej z zapisem Programów Lekowych – **niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi DMARD, w tym MTX** – do analizy klinicznej wnioskodawca włączył badania, które uwzględniały dorosłych pacjentów z RZS po niepowodzeniu terapii **co najmniej jednym cDMARD**, bez względu na rodzaj otrzymywanego wcześniej preparatu.

Ponadto, **nie odnaleziono badań oceniających zastosowanie CZP ani adalimumabu, infliksimabu i etanerceptu w terapii II linii agresywnego RZS**, które to zastosowanie przewidziane jest zapisami proponowanego Programu Lekowego dla CZP, jak i już istniejącego Programu dla adalimumabu, infliksimabu i etanerceptu.

Ostatecznie, do analizy klinicznej wnioskodawca włączył **dwadzieścia dwa duże randomizowane badania kliniczne III fazy RAPID1 i RAPID2**. Były to badania trójramienne, w których oceniano CZP w dwóch różnych schematach (dwa ramiona) w porównaniu z placebo (trzecie ramię). U wszystkich pacjentów otrzymujących aktywne leczenie zastosowano dawkę początkową 400 mg s.c. CZP w 0., 2. i 4. tygodniu badania, a następnie w jednej grupie dawka podtrzymująca wynosiła 200 mg CZP co 2 tygodnie, a w drugiej 400 mg CZP co 2 tygodnie. W analizie wnioskodawca uwzględnił wyniki dla grupy pacjentów przyjmujących CZP w schemacie 400 mg s.c. w 0, 2, 4 tyg., a następnie 200 mg co 2 tygodnie, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi. W obydwu badaniach wszyscy pacjenci, niezależnie od przydziału do grupy, otrzymywali doustnie MTX.

Łącznie, w obu badaniach udział wzięło 965 pacjentów z aktywną postacią RZS otrzymujących CZP w schemacie 400 mg s.c. w 0, 2, 4 tyg., a następnie 200 mg co 2 tygodnie lub PLC. Okres obserwacji w badaniu RAPID1 i RAPID2 wynosił odpowiednio 52 tygodnie i 24 tygodnie.

**Badania RAPID1 i RAPID2 były badaniami rejestracyjnymi, typu *pivotal, superiority*.** We wszystkich badaniach **pierwszorzędownym punktem końcowym był wskaźnik ACR20 w 24 tygodniu leczenia.** Badanie RAPID1 oceniało także dodatkowy pierwszorzędowny punkt końcowy – zmianę względem pomiaru wejściowego dla mTSS w 52 tyg. (van der Heijde-modified Total Sharp Score) w celu określenia stopnia destrukcji stawów. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały m.in.: wartości ACR50 i ACR70, komponenty ACR, wyniki skal HAQ-DI oraz SF-36 oceniających funkcjonowanie fizyczne i niepełnosprawność, wyniki oceniające zmęczenie i produktywność, a także wartości DAS28 i DAS.

Charakterystyki pacjentów w obu badaniach były podobne – obejmowały pacjentów powyżej 18 roku życia z aktywnym RZS, średnia wieku wynosiła ok. 52 lata, niecałe 85% osób było płci żeńskiej, średni czas trwania choroby wynosił 5,6 – 6,2 lata, średnia liczba wcześniej przyjmowanych DMARD oprócz MTX wynosiła ok. 1,3, średnia dawka MTX była na poziomie 12-13 mg/tydzień. Szczegółowy opis kryteriów włączenia i wyłączenia z obu badań znajduje się w tabeli poniżej – kryteria te są co do zasady zbieżne. Pewną niejednoznaczność interpretacji wprowadzają kryteria wyłączenia obu badań, gdy mowa jest o wcześniejszych terapiach biologicznych – zgodnie z nimi z badań wyłączani byli pacjenci, którzy przyjmowali leki biologiczne w okresie ostatnich 6 mies. (w przypadku ETN i/lub anakinry w okresie ostatnich 3 mies.) przed badaniem. Zatem wydaje się, że możliwe było przyjmowanie leków biologicznych wcześniej – 6 miesięcy przed badaniem, a w przypadku etanerceptu i anakinry – 3 miesiące przed badaniem. Jednakże dalej kryteria wyłączenia stwierdzają, że do badań nie mogli być zakwalifikowani pacjenci po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem antagonistów TNF. Zatem zestawiając oba te kryteria razem, wcześniejsze przyjmowanie przed 6 miesiącami przed badaniem leków biologicznych, w tym przed 3 miesiącami przed badaniem ETN i anakinry musiałyby być skuteczne, aby włączyć pacjenta do badań RAPID1 lub RAPID2, w których stosowano CZP. Wydaje się to nietypowe ze względu na fakt, że w normalnej praktyce klinicznej nie zmienia się pacjentowi leczenia ustalonego jako skuteczne na inne leczenie, które może ostatecznie okazać się nieskuteczne. Jednocześnie, odnosząc się do charakterystyki pacjentów w obu badaniach widać, że średnia liczba leków wcześniej przyjmowanych w ramach leczenia RZS wynosiła ok. 1,3 oprócz MTX, a pacjenci chorowali wcześniej przez średnio 5,6 – 6,2 lata. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, leczenie biologiczne należy rozpocząć po niepowodzeniu leczeniem cDMARD, w tym MTX, i zazwyczaj obejmuje to podawanie kilku z nich, zanim uzna się nieskuteczność leczenia za pomocą cDMARD. Zatem analizując powyższe dane łącznie wydaje się, że **pacjenci zakwalifikowani do obu analizowanych badań nie byli wcześniej poddawani leczeniu biologicznemu.**

Randomizację w obu badaniach przeprowadzono z zastosowaniem Interaktywnego Systemu Głosowej Odpowiedzi (ang. Interactive Voice Response System – IVRS) ze schematem 2:2:1 (CZP 200mg: CZP400mg: PLC). Sponsor oraz ośrodki badaczy były zaślepienie, za wyjątkiem Koordynatora ze strony sponsora dostarczającego produkt badany lub Osoby Wykwalifikowanej, farmaceuty zaangażowanego w przygotowywanie i przechowywanie produktu badanego, monitora badania odpowiedzialnego za sprawdzanie właściwego rozchodu leku, personelu sponsora odpowiedzialnego za raportowanie zdarzeń niepożądanych do agencji rejestracyjnych oraz laborantów przeprowadzających oznaczenie OB. Ponadto, że względu na różnice w lepkości roztworów placebo i CZP, wstrzykiwania przeprowadzane były przez osoby, które nie były zaangażowane w badanie poza wykonywaniem oznaczeń OB. Zaślepienie było także utrzymywane poprzez nieudzielanie ośrodkom informacji na temat wyników farmakokinetyki oraz CRP w czasie trwania badania.

**Populację ITT** stanowili wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku i na takiej populacji wykonywano obliczenia dotyczące efektywności klinicznej CZP.

W tabeli poniżej przedstawiona jest **charakterystyka badań RAPID1 i RAPID2**, natomiast tabela 13 przedstawia opisy skal/kryteriów zastosowanych w badaniach do oceny punktów końcowych.

Tabela 12. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy na temat stosowania CZP w leczeniu agresywnej postaci RZS

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<b>RAPID 1</b>  <u>Źródło finansowania:</u> UCB Inc.	<p>Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo randomizowane badania kliniczne III fazy w układzie równoległym</p> <p>Badania typu <i>superiority</i> zaprojektowane w celu wykazania różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami na poziomie 20% w odpowiedzi ACR20 (moc testu 90%; test dwustronny z przedziałem ufności 95%)</p>	<p><b>Zrandomizowanych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>N=393 CZP</b> 400 mg s.c. w 0., 2., i 4. tyg., następnie 200 mg co 2 tyg. + MTX (ITT i N=392 sITT,</li> <li>- <b>N=199 PLC</b> + MTX (ITT i sITT),</li> </ul> <p><b>Badanie przerwało w 16 tyg. z powodu braku skuteczności:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>n=83 CZP</b> (21,1%)</li> <li>- <b>n=125 PLC</b> (62,8%)</li> </ul> <p><b>Badanie w 52 tyg. ukończyło:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>n=255 CZP</b> (64,9%)</li> <li>- <b>n=43 PLC</b> (21,6%)</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Okres obserwacji: 52 tyg.</b></p> <p>Stosowanie doustnych GKS (w stałej dawce równoważnej ≤10 mg/dobę prednizonu przez 4 tyg. przed badaniem i w okresie badania), NSAID i antagonistów cyklooksygenazy-2 oraz leków przeciwbólowych było dozwolone. Przyjmowanie pozajelitowych GKS było zakazane. Stosowanie DMARD, za wyjątkiem MTX, musiało zostać przerwane 28 dni przed badaniem (oprócz leflunomidu, który należało odstawić 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek ≥18 lat;</li> <li>2) RZS zdiagnozowane wg kryteriów ACR z 1987 r.;</li> <li>3) RZS trwające ≥6 mies., ale &lt;15 lat;</li> <li>4) aktywna postać choroby pomimo stosowania MTX zdefiniowana jako TCJ ≥9 i SJC ≥9 oraz OB ≥30 mm/godz. lub CRP &gt;15 mg/l;</li> <li>5) przyjmowanie MTX przez ≥6 mies. w stabilnej dawce ≥10 mg/tydz. przez ≥2 mies. przed badaniem.</li> </ol> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) zapalenie stawów o innej etiologii niż RZS lub wtórny niezapalny artretyzm, który mógł wpłynąć na ocenę efektywności CZP w leczeniu RZS;</li> <li>2) gruźlica w wywiadzie lub utajona albo aktywna gruźlica w aktualnym radiogramie klatki piersiowej;</li> <li>3) pozytywny wyn k skórno testu PPD, chyba że wyn k ten związany był z przyjętą wcześniej szczepionką przeciw gruźlicy i nie podejrzewano gruźlicy;</li> <li>4) wysokie ryzyko infekcji wg opinii lekarza;</li> <li>5) nowotwory złośliwe, choroba demielinizacyjna, dyskrazja krwi lub ciężkie, progresywne i/lub niekontrolowane choroby nerek, wątroby, płuc, serca, mózgu, żołądkowo-jelitowe, hematologiczne, endokrynologiczne lub neurologiczne w przeszłości;</li> <li>6) przyjmowanie leków biologicznych w okresie ostatnich 6 mies. (w przypadku ETA i/lub anakinry w okresie ostatnich 3 mies.) przed badaniem i/lub jakakolwiek terapia biologiczna, która powodowała ciężką nadwrażliwość lub reakcję anafilaktyczną;</li> <li>7) niepowodzenie leczenia z zastosowaniem antagonistów TNF.</li> </ol>	<p><b>Pierwszorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>ACR20 w 24 tyg.</b></li> <li>- <b>zmiana względem pomiaru wejściowego dla mTSS w 52 tyg.</b> (van der Heijde-modified Total Sharp Score)</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ACR20 w 52 tyg, ACR50, ACR70 w 24 i 52 tyg.,</li> <li>- mTSS w 24 tyg,</li> <li>- HAQ-DI w 24 i 52 tyg.,</li> <li>- liczba opuchniętych i tkliwych stawów,</li> <li>- PtGA,</li> <li>- DAS28,</li> <li>- poziom CRP oraz ESR,</li> <li>- profil bezpieczeństwa</li> </ul>
<b>RAPID2</b>  <u>Źródło finansowania:</u> UCB Inc.	<p><b>Pacjenci, którzy nie uzyskiwali ACR20 w 12 tygodniu leczenia, po potwierdzeniu wyniku w tygodniu 14, byli wycofywani z badania w tygodniu 16 i oferowano im</b></p>	<p><b>Zrandomizowanych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>N=246 CZP</b> 400 mg s.c. w 0., 2., i 4. tyg., następnie 200 mg EOW + MTX (ITT),</li> <li>- <b>N= 127 PLC</b> + MTX (ITT),</li> </ul> <p><b>Badanie przerwało w 16 tyg. z powodu braku skuteczności:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>n=52 CZP</b> (21,1%)</li> <li>- <b>n=103PLC</b> (81,1%)</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek ≥18 lat;</li> <li>2) RZS zdiagnozowane wg kryteriów ACR z 1987 r.;</li> <li>3) RZS trwające ≥ 6 mies., ale &lt;15 lat;</li> <li>4) aktywna postać choroby pomimo stosowania MTX;</li> <li>5) przyjmowanie MTX przez ≥6 mies. w stabilnej dawce ≥10 mg/tydz. przez ≥2 mies. przed badaniem.</li> </ol> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p>	<p><b>Pierwszorzędowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>ACR20 w 24 tyg.</b></li> </ul> <p><u>Drugorzędowe w 24 tyg:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ACR50, ACR70,</li> <li>- mTSS,</li> <li>- HAQ-DI,</li> <li>- liczba opuchniętych i tkliwych stawów,</li> <li>- ocena bólu reumatycznego przez pacjenta,</li> <li>- PtGA,</li> </ul>

	<p>wejście do wydłużonej fazy badania otwartego, w którym podawano dawkę podtrzymującą CZP w wysokości 400mg co 2 tygodnie.</p>	<p><b>Badanie w 24 tyg. ukończyło:</b> - n=174 CZP (70,7%) - n=17 PLC (13,4%)</p> <p style="text-align: center;"><b>Okres obserwacji: 24 tyg.</b></p> <p>Stosowanie doustnych GKS (w stałej dawce równoważnej ≤10 mg/dobę prednizonu przez 4 tyg. przed badaniem i w okresie badania), NSAID i antagonistów cyklooksygenazy-2 było dozwolone pod warunkiem, iż dawka była stabilna w okresie odpowiednio 28 i 14 dni przed badaniem i utrzymana przez cały okres badania.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) przyjmowanie leków biologicznych w leczeniu RZS w okresie ostatnich 6 mies. (w przypadku ETA i/lub anakinry w okresie ostatnich 3 mies. przed badaniem);</li> <li>2) stosowanie w przeszłości leków biologicznych, które powodowały ciężką nadwrażliwość lub reakcję anafilaktyczną;</li> <li>3) brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie z zastosowaniem antagonistów TNF;</li> <li>4) gruźlica w wywiadzie lub pozytywny wynik skórny testu PPD chyba, że wynik ten związany był z przyjętą wcześniej szczepionką przeciw gruźlicy i nie podejrzewano gruźlicy.</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- SF-36 (PCS, MCS),</li> <li>- DAS28 (ESR)4,</li> <li>- poziom CRP oraz ESR,</li> <li>- profil bezpieczeństwa</li> </ul>
--	---	---	--	---

**Tabela 13. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Punkt końcowy	Definicje		
VAS	<p>Ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – analogowa skala wizualna pozwalająca ocenić ogólny stan zdrowia lub aktywności choroby poprzez wybranie wartości od 0 do 100 mm, gdzie 0 oznacza pełny dobrostan, a 100 maksymalne nasilenie aktywności choroby.</p>		
HAQ-DI	<p>Ang. <i>Health Assessment Questionnaire – Disability Index</i> - kwestionariusz wykorzystujący 4 stopniową skalę (0-3) do oceny wydolności fizycznej i uwzględniający następujące problemy związane z wykonywaniem podstawowych czynności życia codziennego: ubieranie i mycie się, poranne wstawanie, jedzenie, chodzenie, higiena osobista, podnoszenie, chwytanie, czynności ruchowe. Jako wynik końcowy sumuje się wszystkie uzyskane punkty (maksymalnie 24), a następnie dzieli przez 8 zgodnie z liczbą sekcji i przedstawia się jako punkty od 0 do 3 (gdzie 0 oznacza stan najlepszy tj. wykonywanie wszystkich czynności bez problemu, a 3 stan najgorszy, gdy chory nie jest w stanie wykonać żadnych z czynności wymienionych w kwestionariuszu).</p>		
SF-36	<p>Ang. <i>Medical Outcome Study Short Form 36</i> – kwestionariusz oceniający ogólny stan zdrowia w 8 obszarach, które łącznie składają się na jakość życia: aktywność fizyczna, ograniczenia funkcjonowania związane ze stanem somatycznym, ból cielesny, ogólna ocena zdrowia, żywotność, funkcjonowanie w rolach społecznych, ograniczenia funkcjonowania związane ze stanem psychicznym i zdrowie psychiczne, stan zdrowia przed rokiem. W praktyce, często przedstawia się oddzielnie aspekty zdrowia fizycznego i psychicznego jako PCS (<i>Physical Component Summary</i>) lub MCS (<i>Mental Component Summary</i>). Wyniki końcowe przedstawiane są punktowo w skali od 0 do 100 (gdzie 0 oznacza najgorszy, a 100 oznacza najlepszy stan zdrowia).</p>		
ACR 20/50/70	<p>Kryteria odpowiedzi na leczenie opracowane przez <i>American Rheumatism Association</i> (obecnie <i>American College of Rheumatology</i>) uwzględniające ocenę następujących aspektów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba bolesnych stawów – TJC – Tender Joint Count,</li> <li>• liczba obrzękniętych stawów – SJC – Swollen Joint Count,</li> <li>• co najmniej 3 spośród 5 następujących wskaźników: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ aktywność choroby oceniana przez lekarza (np. VAS)</li> <li>○ aktywność choroby oceniana przez chorego (np. VAS),</li> <li>○ dolegliwości bólowe oceniane przez chorego (np. VAS),</li> <li>○ ocena upośledzenia fizycznego przez chorego (HAQ – Health Assessment Questionnaire),</li> <li>○ wartości wskaźników zapalenia (OB i stężenie CRP)</li> </ul> </li> </ul> <p>Wynik ACR przedstawiany jest w formie 20, 50 lub 70 procentowej poprawy i określany jest jako ACR20, ACR50 lub ACR70 (przykładowo, ACR20 oznacza, iż liczba bolesnych stawów, liczba tkliwych stawów oraz ≥ trzy z pięciu powyższych wskaźników uległy poprawie o 20%).</p>		
DAS/DAS28	<p>Ang. <i>Disease Activity Score</i> – ocena aktywności choroby i odpowiedzi na leczenie biorąca pod uwagę liczbę obrzękniętych stawów, liczbę bolesnych stawów, ocenę stanu ogólnego (VAS). Na podstawie uzyskanej punktacji, aktualną aktywność choroby interpretuje się następująco: remisja choroby (&lt;2,6), mała aktywność choroby (2,6 – 3,2), średnia aktywność choroby (3,2 – 5,1), wysoka aktywność choroby (&gt; 5,1).</p> <p>Regularne monitorowanie pacjenta z zastosowaniem skali DAS 28 pozwala na ocenę odpowiedzi na leczenie:</p> <table border="1" data-bbox="405 1362 2163 1407"> <tr> <td data-bbox="405 1362 846 1407">Wartość DAS28 przed leczeniem</td> <td data-bbox="846 1362 2163 1407">Zmiana (spadek) wartość DAS28 po leczeniu</td> </tr> </table>	Wartość DAS28 przed leczeniem	Zmiana (spadek) wartość DAS28 po leczeniu
Wartość DAS28 przed leczeniem	Zmiana (spadek) wartość DAS28 po leczeniu		

		> 1,2	0,6-1,2	< 0,6
	< 3,2	Odpowiedź dobra	Odpowiedź umiarkowana	Brak odpowiedzi
	3,2-5,1	Odpowiedź umiarkowana	Odpowiedź umiarkowana	Brak odpowiedzi
	> 5,1	Odpowiedź umiarkowana	Brak odpowiedzi	Brak odpowiedzi
mTSS	<p><i>van der Heijde-modified Total Sharp Score</i> – metoda pomiaru stopnia zniszczenia stawów biorąca pod uwagę zakres erozji kości oraz zmniejszenie przestrzeni stawowej dla odpowiednio 44 i 42 stawów, z większym wynikiem wskazującym na większe zniszczenie. Wykonuje się RTG rąk i stóp przed podaniem pierwszej dawki leku oraz później, w określonych odstępach czasowych i w ten sposób ocenia się postęp choroby.</p>			



#### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

**Ograniczenia badań nad CZP włączonych do analizy wg wnioskodawcy (pogrubienie – przyp. autora):**

1. Dodatkowym ograniczeniem przy wnioskowaniu o efektywności klinicznej (skuteczności i bezpieczeństwie) certolizumabu pegol jest specyficzna konstrukcja badań RAPID1 oraz RAPID2. W obu badaniach pacjenci poddawani byli obligatoryjnej ewaluacji odpowiedzi na leczenie mierzonej jako wynik ACR20 (w 12 oraz 14 tyg.). Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie, byli wykluczani z badania w 16 tyg., z możliwością kontynuacji terapii certolizumabem pegol w ramach badania otwartego. Pacjenci, którzy zdecydowali się na wzięcie udziału w badaniu otwartym nie byli poddawani dalszej ocenie w zakresie bezpieczeństwa. Ponieważ odsetek pacjentów wykluczonych z powodu braku skuteczności terapii w 16 tyg. był większy w grupie placebo niż w grupie certolizumabu pegol, pacjenci z tego ramienia cechowali się krótszą ekspozycją na leczenie, a co za tym idzie również krótszym okresem zbierania danych dla skuteczności i bezpieczeństwa mierzonego w tej grupie pacjentów. To z kolei może wpływać na kierunek wnioskowania zarówno w porównaniu bezpośrednim, jak i pośrednim z innymi inhibitorami TNF- $\alpha$  (przeszacowanie wyników na korzyść certolizumabu w aspekcie skuteczności oraz na jego niekorzyść w aspekcie bezpieczeństwa).
2. Analizę bezpieczeństwa certolizumabu pegol przeprowadzono wyłącznie na podstawie badań randomizowanych porównujących bezpośrednio ten lek z placebo, ponieważ nie odnaleziono alertów dotyczących bezpieczeństwa badanego leku. Uniemożliwia to przeprowadzenie pełnej oceny profilu bezpieczeństwa m. in. w odniesieniu do wystąpienia ewentualnych rzadkich działań niepożądanych. Poszerzoną analizę bezpieczeństwa antagonistów TNF przeprowadzono na podstawie danych dotyczących adalimumabu, etanerceptu i infliksimabu oraz TNF- $\alpha$ .

**Ograniczenia badań nad CZP włączonych do analizy wg analityków AOTM:**

**W opinii analityków AOTM, najważniejszym ograniczeniem badań nad CZP było obligatoryjne wycofywanie pacjentów w 16 tygodniu leczenia w przypadku stwierdzenia braku skuteczności terapii** (na co wskazał powyżej wnioskodawca), w związku z czym, jak wskazują publikacje, w 16 tygodniu z badań RAPID1 oraz RAPID2 wycofano odpowiednio po ok. 63% i 80% pacjentów z grupy placebo, w czasie gdy z grupy CZP – ok. 20%. Jak wskazuje sam wnioskodawca, badania RAPID1 oraz RAPID2 miały dość nietypową, w porównaniu z innymi badaniami nad RZS, konstrukcję w związku z tym faktem.

Oprócz ograniczeń wskazanych powyżej, analitycy AOTM zwrócili uwagę na następujące kwestie:

3. Dość krótki okres trwania obu badań – 13 miesięcy w badaniu RAPID1 oraz 6 miesięcy w badaniu RAPID2 – sprawia, że wnioskowanie o długotrwałej skuteczności i bezpieczeństwie stosowania CZP w rozpatrywanej populacji chorych może być niepewne.
4. W odniesieniu do bezpieczeństwa, w obu badaniach raportowano zdarzenia niepożądane, które pojawiły się w okresie od podania pierwszej do 3 miesięcy po podaniu ostatniej dawki leku. Biorąc pod uwagę profil bezpieczeństwa rozpatrywanej substancji (możliwość wystąpienia odłożonych w czasie działań niepożądanych, takich jak infekcje, w tym gruźlica, rozwój zmian nowotworowych w wyniku jej długotrwałego, wymaganego schematem leczenia, podawania), taki okres obserwacji pacjentów pod kątem bezpieczeństwa wydaje się być za krótki. Ponadto, na uwagę zwraca fakt, że CZP charakteryzuje się dość długim okresem półtrwania ze względu na specyfikę swojej budowy: jest rekombinowanym, humanizowanym fragmentem Fab przeciwciała przeciwko TNF alfa sprzężonym z glikolem polietylenowym, czemu z jednej strony przypisuje się możliwość lepszego docierania do tkanek objętym procesem zapalnym (jak zaobserwowano na modelach zwierzęcych), ale z drugiej strony taka dłuższa ekspozycja pacjenta na lek może skutkować pogorszeniem profilu bezpieczeństwa.
5. Punkty końcowe raportowane przez pacjentów pod kątem minimalnej klinicznie istotnej różnicy (MCID) między grupą kontrolną a badaną szacowane były *post-hoc*.
6. Różny sposób przedstawiania danych na temat raportowanych zdarzeń niepożądanych w publikacjach opisujących oba badania – jako odsetek chorych doświadczających danego zdarzenia spośród wszystkich pacjentów włączonych lub jako liczbę pacjentów doświadczających zdarzenia na 100 pacjento-lat/odsetek takich pacjentów (ang. *incidence rate*) na 100 pacjento-lat. Utrudnia to zatem ich zbiorczą interpretację.

Dodatkowo, warto zauważyć, że wnioskowany CZP zarejestrowany został stosunkowo niedawno – w maju 2009 roku w USA i w październiku 2009 roku w Unii Europejskiej, zatem praktyczne doświadczenie z tym lekiem jest stosunkowo niewielkie (ponadto, nie we wszystkich krajach EU jest refundowany, co przy

znaczących kosztach terapii tą substancją właściwie wyklucza możliwość stosowania jej bez wsparcia ze strony ubezpieczyciela).

**Uwagi analityków AOTM do zasadności stosowania wyników badań nad CZP w ramach proponowanego Programu Lekowego**

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

**Uwagi analityków AOTM do różnic między proponowanym i już istniejącym Programem Lekowym**

[Redacted]

[Redacted]

### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca nie odnalazł prac bezpośrednio porównujących CZP z ADA, ETN ani INF, natomiast zidentyfikował badania, w których leki te oceniano względem placebo. W związku z tym najpierw przeprowadzono porównanie w/w substancji z placebo w sposób bezpośredni, a następnie w sposób pośredni porównano certolizumab pegol z ADA, ETN oraz INF.

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiono w postaci parametrów względnych (RB, RR) oraz wartości bezwzględnych RD i NNT/NNH w celu zobrazowania różnic w sile interwencji. Wyniki dla punktów końcowych ciągłych przedstawiono w postaci średniej ważonej różnicy (WMD) lub średniej różnicy (MD), gdy wyniki dostępne były tylko w jednym badaniu. W przypadku parametrów ciągłych uwzględniano jedynie te punkty końcowe, dla których raportowano zmiany względem wartości wyjściowych.

Oceniono, iż pomimo pewnej różnorodności w zakresie interwencji i długości okresu obserwacji, uprawnione jest przeprowadzenie metaanalizy uwzględniającej wyniki wszystkich włączonych do analizy badań dotyczących poszczególnych antagonistów TNF. Mając jednak na uwadze heterogeniczność pomiędzy badaniami w zakresie różnych czynników, przeprowadzono metaanalizę w podgrupach oraz przedstawiono wyniki dla każdego badania osobno celem oceny, jaki wpływ na ostateczne wyniki mają zaobserwowane różnice między poszczególnymi badaniami.

Przed próbą dokonania kumulacji wyników w metaanalizach przeprowadzono ocenę heterogeniczności pomiędzy poszczególnymi badaniami. W dalszej kolejności przeprowadzono analizę homogeniczności na podstawie wyników badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy nie są homogeniczne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość  $p$  była mniejsza od 0,1 ( $p < 0,1$ ). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość  $p < 0,1$ ), przeprowadzono kumulację przy użyciu modelu losowego (*random effect model*). W innych przypadkach ( $p \geq 0,1$ ) przeprowadzono kumulację z zastosowaniem modelu stałego (*fixed effect model*).

Siłę dowodów naukowych zgodnie z systemem GRADE oceniono dla każdego analizowanego punktu końcowego, zarówno w porównaniach bezpośrednich, jak i w porównaniach pośrednich.

W odniesieniu do porównań pośrednich, tam gdzie było to możliwe (badania dla porównywanych opcji stosunkowo jednorodne) wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie metodą Büchera, w ramach którego każdy lek porównano najpierw ze wspólną grupą referencyjną (placebo), wyznaczając parametr OR wraz z przedziałem ufności. Następnie obliczono wartość tego parametru dla porównania między certolizumabem pegol a adalimumabem, etanerceptem i infliksimabem. Porównanie pośrednie w sposób ilościowy przeprowadzono wyłącznie dla tych opcji, w przypadku których badania były homogenne pod względem:

- interwencji (z MTX / DMARD lub bez MTX),
- okresu obserwacji,
- definicji punktu końcowego.

Autorzy AW przedstawili wyniki włączonych badań klinicznych w postaci tabel. Dodatkowo zostały one omówione w tekście.

#### Ograniczenia analizy wg wnioskodawcy:

1. Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących leki z grupy antagonistów TNF analiza porównawcza oparta została o wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego metodą Büchera, którego wyniki wiążą się z dużą niepewnością, co stanowi dość istotne ograniczenie analizy. Jednocześnie wobec braku dowodów z porównania bezpośredniego, porównanie pośrednie stanowi najlepsze dostępne źródło

informacji o skuteczności i bezpieczeństwie certolizumabu pegol względem innych metod terapeutycznych, stosowanych w leczeniu RZS.

2. Z uwagi na brak wystarczających dowodów naukowych pozwalających na wnioskowanie o względnej efektywności klinicznej ocenianych interwencji w populacji docelowej zgodnej z zapisem PL, konieczne było kwalifikowane prac, w których populacja badana została zdefiniowana szerzej i uwzględniała pacjentów po niepowodzeniu terapii co najmniej jednym tradycyjnym DMARD, bez względu na rodzaj wcześniej otrzymywanego preparatu. Kwestia ograniczonych danych dotyczyła zarówno technologii wnioskowanej, jak również wybranych komparatorów.
3. Nie można było przeprowadzić porównania pośredniego dla wszystkich włączonych do analizy punktów końcowych z uwagi na różnice w definicji punktów końcowych, brak oceny niektórych punktów końcowych w badaniach dla certolizumabu pegol lub aktywnego komparatora albo różnice w okresie obserwacji.
4. Część wyników dla zmiennych ciągłych podano w postaci wartości średniej i wartości p, na podstawie, których autorzy niniejszej analizy obliczyli wartość odchylenia standardowego, niezbędnego do ilościowej kumulacji wyników. Wyznaczanie odchylenia standardowego z wartości p i średniej związane jest z ryzykiem wystąpienia błędu oszacowania.
5. Dla niektórych punktów końcowych wyniki prezentowano jedynie w formie graficznej, bez podania wartości liczbowych. W takich przypadkach autorzy analizy odczytali wyniki z wykresów (w przypadku, gdy wykresy cechowały się niską jakością lub małą precyzją - rezygnowano z odczytywania wartości, gdyż wiązałoby się to ze zbyt dużym błędem odczytu).
6. Występowanie różnic w ryzyku wyjściowym (w grupach referencyjnych) pomiędzy porównywanymi grupami w badaniach włączonych do porównania pośredniego dodatkowo obniża wiarygodność uzyskanych wyników.

Uwagi analityków AOTM dotyczące jakości i interpretacji wyników syntezy ilościowej przeprowadzonej przez wnioskodawcę znajdują się w odpowiednich miejscach AWA poniżej.

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności CZP vs PLC

Wyniki na temat skuteczności stosowania CZP w porównaniu do PLC raportowano w obu badaniach klinicznych oceniających wnioskowany produkt leczniczy. Wnioskodawca przedstawił wyniki dotyczące skuteczności klinicznej CZP vs PLC w postaci tabelarycznej w rozbiciu na wyniki poszczególnych badań oraz okresów obserwacji w danym badaniu. Wykonał metaanalizy dla punktów końcowych mierzonych w ostatnim tygodniu trwania badania RAPID1 i RAPID2 – odpowiednio w 52 i 24. Widać zatem, że badanie RAPID2 było ok. 2.2 razy krótsze od badania RAPID1, czyli m.in. tyle razy krócej w tym badaniu trwała faza podwójnie zaślepiona i tyle razy krócej podawano pacjentom produkt badany i kontrolny – placebo. W związku z tym, przy ocenie wyników metaanalizy dla punktów końcowych mierzonych pod koniec obu badań należy zachować pewną ostrożność, szczególnie w tych punktach, w których sam wnioskodawca wykazał heterogeniczność. W pewnych przypadkach oznaczenia dla tego samego punktu końcowego w obu badaniach, czy w tygodniu 24 czy 52, nie różnią się drastycznie (różnice rzędu kilku procent) i są istotne statystycznie na podobnym poziomie, co może świadczyć o tym, że uzyskany w krótszym badaniu ostatni wynik utrzymywany jest w dalszym okresie regularnego przyjmowania leku.

Wnioskodawca przedstawił wykresy typu forest-plot dla wykonanych metaanaliz, nie przedstawił natomiast w tabelach wyników dotyczących istotności statystycznej (wartość p) w nich uzyskanych. Wykresy podają wprawdzie informacje na temat testu istotności, jednak z nieznanymi przyczynami wnioskodawca nie przeniósł ich do tabel. Wobec tego analitycy AOTM wnioskowanie o wartości parametru p oparli na zakresie przedziału ufności parametru RB metaanalizy (przecięcie 1 oznacza  $p > 0,05$ ).

Dodatkowo, wnioskodawca wykonał analizy dla punktów końcowych, dla których można było uzyskać dane dla identycznych okresów obserwacji, np. po 12 czy 24 tygodniach. Nie przedstawił natomiast dla nich wykresów typu forest-plot oraz nie opisał w tekście wprost, że dane w tabelach przedstawiają wyniki metaanalizy. Jakkolwiek wartości TH nieobjaśnione w tekście AW mogą oznaczać wyniki testu heterogeniczności, co może sugerować przeprowadzenie metaanalizy.

Ponadto, zaobserwowano nieznaczne rozbieżności między wynikami prezentowanymi w AW a tymi przedstawionymi w publikacjach czy raporcie EPAR Cimzia. Jednakże, jak zauważyli analitycy AOTM, najczęściej rozbieżności te wynikały z zaokrągleń poszczególnych wyników, co nie powinno rzutować na ostateczne wnioskowanie.

W niniejszym raporcie wyniki skuteczności klinicznej przedstawiono począwszy od pierwszorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniach RAPID1 oraz RAPID2. Wnioskodawca w analizie w części dotyczącej skuteczności, jako pierwsze przeprowadził szacowania na temat śmiertelności pacjentów w obu grupach – CZP i PLC. Wyniki te nie są prezentowane i poddawane ocenie poniżej ze względu na fakt, że celem prowadzenia badań RAPID1 i RAPID2 nie była ocena wpływu terapii na przeżywalność, a sama choroba – agresywna postać RZS – z definicji jest bardziej schorzeniem przewlekłym, a nieprowadzącym do zgonu pomimo leczenia. Śmiertelność, jako taka, w żadnym z włączonych badań nie była nawet drugorzędowym punktem końcowym i w rozpatrywanej jednostce chorobowej w czasie dość krótkiego trwania badań – 24 lub 52 tygodnie – trudno byłoby spodziewać się różnic w przeżyciu całkowitym między pacjentami z grupy badanej a kontrolnej, tym bardziej, że średni Wiek pacjentów nie był wysoki (do 52 lat), a średnia długość trwania choroby też nie była znaczna (dook. 6,2 lat). Analizę śmiertelności zasadniej jest prowadzić w ramach analizy bezpieczeństwa niż skuteczności, jako jeden z parametrów profilu bezpieczeństwa CZP.

## Wyniki

W badaniach RAPID1 skuteczność (oraz bezpieczeństwo) oceniano odpowiednio w tygodniu 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 24, 32, 40, 48 i 52, w badaniu RAPID2 w tygodniach 1, 2, 4, 6, 8, 12, 14, 20 i 24 (o ile pacjent nie został wcześniej wycofany). W obu badaniach obserwowano znaczny wzrost liczby pacjentów uzyskujących ACR20 – pierwszorzędowy punkt końcowy w 24 tygodniu obserwacji – do ok. 12 tygodnia. Po tym czasie liczba ta nieznacznie zmalała i utrzymywała się na dość ustabilizowanym poziomie do końca trwania badań. Wobec tego tydzień 12 wyznaczał szczyt (ang. *peak*) skuteczności leczenia CZP mierzonej przy pomocy ACR20.

Liczebność pacjentów z ACR50 oraz ACR70 wzrastała także, ale w mniejszym zakresie i nie wykazywała szczytu, po którym następował większy lub mniejszy spadek. W badaniu RAPID1 liczba pacjentów z ACR50 wzrastała do ok. 14 tygodnia, z ACR70 do ok. 20 tygodnia, a następnie obie wartości stabilizowały się do końca badania. W badaniu RAPID2 liczba pacjentów z ACR50 również wzrastała do ok. 14 tygodnia, później wykazywała nieznaczną tendencję wzrostową, liczba pacjentów z ACR70 wzrastała do 12 tygodnia, do 14 tygodnia nieznacznie zmalała, aby później wykazać nieznaczną tendencję wzrostową.

Dla poszczególnych parametrów skuteczności wnioskodawca przedstawił wyniki w rozbiciu na 12, 24 i 52 tydzień obserwacji, co jest uzasadnione – w 12 tygodniu trwania obu badań nastąpił szczyt liczby pacjentów z ACR20, po 24 tygodniach zakończyła się badanie RAPID2, a po 52 – badanie RAPID1. Koniec trwania obu badań była także często okresem wyznaczonym do pomiaru niektórych drugorzędowych punktów końcowych.

## Wyniki skuteczności klinicznej raportowane przez badaczy

### I. ACR

#### ACR20

Tabela poniżej przedstawia wyniki pomiaru ACR20 – liczby pacjentów osiągających ACR20 – w badaniach RAPID1 oraz RAPID2 w rozbiciu na poszczególne okresy obserwacji oraz metaanalizę wyników dla ACR20 w 24 i 52 tygodniu odpowiednio badania RAPID2 i RAPID1.

Tabela 14. ACR20 w badaniach dla porównania CZP vs PLC

Badanie	Obserwacja	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	p
RAPID1	12 tyg.	251/393 (64%)	36/199 (18%)	3,53 [2,60; 4,79]	0,46 [0,39; 0,53]	2,18 [1,89; 2,59]	<0,001
	24 tyg.	231/393 (59%)	27/199 (14%)	4,33 [3,02; 6,21]	0,45 [0,38; 0,52]	2,21 [1,92; 2,60]	<0,001
	52 tyg.	209/393 (53%)	26/199 (13%)	4,07 [2,81; 5,89]	0,40 [0,33; 0,47]	2,49 [2,13; 3,00]	<0,001
RAPID2	12 tyg.	154/246 (63%)	16/127 (13%)	4,97 [3,11; 7,94]	0,50 [0,42; 0,58]	2,00 [1,71; 2,40]	<0,001

Badanie	Obserwacja	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	p
	24 tyg.	141/246 (57%)	11/127 (9%)	6,62 [3,72; 11,76]	0,49 [0,41; 0,57]	2,06 [1,77; 2,45]	<0,001
<b>Metaanaliza</b>	24-52 tyg.	350/639 (55%)	37/326 (11%)	4,82 [3,53; 6,59]	0,43 [0,38; 0,47]	2,34 [2,11; 2,64]	<0,05*

\* - dopisek analityka AOTM

W badaniu RAPID1 w poszczególnych okresach obserwacji liczba pacjentów z ACR20 była istotnie statystycznie większa w grupie CZP niż w grupie PLC (p<0,001 w każdym przypadku). RB=4,07, a parametr NNT=2,49 w 52 tygodniu obserwacji.

W badaniu RAPID2 w poszczególnych okresach obserwacji liczba pacjentów z ACR20 była istotnie statystycznie większa w grupie CZP niż w grupie PLC (p<0,001 w każdym przypadku). RB=6,62, a parametr NNT=2,06 w 24 tygodniu obserwacji.

Metaanaliza obu badań (24-52 tydzień) dla pomiaru w ostatnim tygodniu ich trwania wykazała RB=4,82, a NNT=2,34. Wynik był istotny statystycznie na korzyść CZP.

Analiza w zależności od długości okresu obserwacji wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść CZP w porównaniu z PLC we wszystkich okresach obserwacji: po 12 tygodniach RB=3,97, a po 24 – prawie 5. Nie podano wartość parametru NNT. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela x. ACR20 w zależności od długości okresu obserwacji w badaniach dla porównania CZP vs PLC

Kategoria	Podgrupa	Liczba RCT	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB [95%CI]	P*
Długość okresu obserwacji	12 tyg.	2	405/639 (63%)	52/326 (16%)	3,97 [3,07; 5,13]	<0,05
	24 tyg.	2	372/639 (58%)	38/326 (12%)	4,99 [3,68; 6,78]	<0,05

\* - dopisek analityka AOTM

## ACR50

Tabela poniżej przedstawia wyniki pomiaru ACR50 – liczby pacjentów osiągających ACR50 – w badaniach RAPID1 oraz RAPID2 w rozbiciu na poszczególne okresy obserwacji oraz metaanalizę wyników dla ACR50 w 24 i 52 tygodniu odpowiednio badania RAPID2 i RAPID1.

Tabela 15. ACR50 w badaniach dla porównania CZP vs PLC

Badanie	Obserwacja	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	p
RAPID1	12 tyg.	132/393 (34%)	13/199 (7%)	5,14 [2,99; 8,85]	0,27 [0,21; 0,33]	3,70 [3,04; 4,70]	<0,001
	24 tyg.	146/393 (37%)	15/199 (8%)	4,93 [2,98; 8,15]	0,30 [0,24; 0,36]	3,38 [2,81; 4,24]	<0,001
	52 tyg.	151/393 (38%)	15/199 (8%)	5,10 [3,08; 8,42]	0,31 [0,25; 0,37]	3,24 [2,71; 4,03]	<0,001
RAPID2	12 tyg.	62/246 (25%)	5/127 (4%)	6,40 [2,64; 15,52]	0,21 [0,15; 0,28]	4,70 [3,62; 6,72]	<0,001
	24 tyg.	80/246 (33%)	4/127 (3%)	10,33 [3,87; 27,54]	0,29 [0,23; 0,36]	3,40 [2,78; 4,39]	<0,001
<b>Metaanaliza</b>	24-52 tyg.	231/639 (36%)	19/326 (6%)	6,19 [3,96; 9,69]	0,30 [0,26; 0,35]	3,30 [2,87; 3,88]	<0,05*

\* - dopisek analityka AOTM

W badaniu RAPID1 w poszczególnych okresach obserwacji liczba pacjentów z ACR50 była istotnie statystycznie większa w grupie CZP niż w grupie PLC ( $p < 0,001$  w każdym przypadku).  $RB=5,10$ , a parametr  $NNT=3,24$  w 52 tygodniu obserwacji.

W badaniu RAPID2 w poszczególnych okresach obserwacji liczba pacjentów z ACR50 była istotnie statystycznie większa w grupie CZP niż w grupie PLC ( $p < 0,001$  w każdym przypadku).  $RB=10,33$ , a parametr  $NNT=3,40$  w 24 tygodniu obserwacji.

Metaanaliza obu badań (24-52 tygodni) dla pomiaru w ostatnim tygodniu ich trwania wykazała  $RB=6,19$ , a  $NNT=3,30$ . Wynik był istotny statystycznie na korzyść CZP.

Analiza w zależności od długości okresu obserwacji wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść CZP w porównaniu z PLC we wszystkich okresach obserwacji: po 12 tygodniach  $RB$  wynosił 5,49, a po 24 – 6,06. Nie podano wartość parametru  $NNT$ . Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 16. ACR50 w zależności od długości okresu obserwacji w badaniach dla porównania CZP vs PLC**

Kategoria	Podgrupa	Liczba RCT	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB [95%CI]	P*
Długość okresu obserwacji	12 tyg.	2	194/639 (30%)	18/326 (6%)	5,49 [3,45; 8,73]	<0,05
	24 tyg.	2	226/639 (35%)	19/326 (6%)	6,06 [3,87; 9,48]	<0,05

\* - dopisek analityka AOTM

## ACR70

Tabela poniżej przedstawia wyniki pomiaru ACR70 – liczby pacjentów osiągających ACR50 – w badaniach RAPID1 oraz RAPID2 w rozbiu na poszczególne okresy obserwacji oraz metaanalizę wyników dla ACR50 w 24 i 52 tygodniu odpowiednio badania RAPID2 i RAPID1.

**Tabela 17. ACR70 w badaniach dla porównania CZP vs PLC**

Badanie	Obserwacja	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	p
RAPID1	12 tyg.	61/393 (16%)	4/199 (2%)	7,72 [2,85; 20,93]	0,14 [0,09; 0,18]	7,40 [5,69; 10,60]	<0,001
	24 tyg.	84/393 (21%)	6/199 (3%)	7,09 [3,15; 15,94]	0,18 [0,14; 0,23]	5,45 [4,34; 7,32]	<0,001
	52 tyg.	86/393 (22%)	7/199 (4%)	6,22 [2,93; 13,19]	0,18 [0,14; 0,23]	5,45 [4,31; 7,38]	<0,001
RAPID2	12 tyg.	25/246 (10%)	0/127 (0%)	26,43 [1,62; 430,59]	0,10 [0,06; 0,14]	9,84 [7,09; 16,08]	bd
	24 tyg.	39/246 (16%)	1/127 (1%)	20,13 [2,80; 144,86]	0,15 [0,10; 0,20]	6,64 [5,03; 9,76]	$\leq 0,01$
Metaanaliza	24-52 tyg.	125/639 (20%)	8/326 (2%)	7,95 [3,95; 16,02]	0,17 [0,14; 0,21]	5,85 [4,86; 7,36]	<0,05*

\* - dopisek analityka AOTM

W badaniu RAPID1 w poszczególnych okresach obserwacji liczba pacjentów z ACR70 była istotnie statystycznie większa w grupie CZP niż w grupie PLC ( $p < 0,001$  w każdym przypadku).  $RB=6,22$ , a parametr  $NNT=5,45$  w 52 tygodniu obserwacji.

W badaniu RAPID2 nie podano informacji na temat istotności statystycznej dla liczby pacjentów z ACR70 po 12 tygodniach obserwacji (jakkolwiek z zakresu przedziału ufności dla  $RB$  i  $RD$  wynika, że wynik był istotny statystycznie na korzyść CZP), natomiast po 24 tygodniach odsetek pacjentów z ACR70 był istotnie statystycznie większy w grupie CZP niż w grupie PLC ( $p \leq 0,01$ ).  $RB$  wynosiło wówczas 20,13, a parametr  $NNT$  6,64.

Metaanaliza obu badań (24-52 tygodni) dla pomiaru w ostatnim tygodniu ich trwania wykazała  $RB=7,95$ , a  $NNT=5,85$ . Wynik był istotny statystycznie na korzyść CZP.

Analiza w zależności od długości okresu obserwacji wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść CZP w porównaniu z PLC we wszystkich okresach obserwacji: po 12 tygodniach RB wynosił 5,49, a po 24 – 6,06. Nie podano wartość parametru NNT. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 18. ACR70 w zależności od długości okresu obserwacji w badaniach dla porównania CZP vs PLC**

Kategoria	Podgrupa	Liczba RCT	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB [95%CI]	P*
Długość okresu obserwacji	12 tyg.	2	86/639 (13%)	4/326 (1%)	9,79 [3,84; 24,96]	<0,05
	24 tyg.	2	123/639 (19%)	7/326 (2%)	8,94 [4,23; 18,90]	<0,05

\* - dopisek analityka AOTM

### I.a. Komponenty ACR

W badaniu RAPID1 komponenty ACR mierzone były w 1, 4 oraz 12 tygodniu obserwacji i dla tych odstępów czasowych publikacja Keystone 2008 przedstawia dokładne dane. W odniesieniu do tygodnia 24 i 52, brak szczegółowych informacji, w/w publikacja podaje natomiast, że korzystne wyniki dla CZP względem PLC pozostawały wówczas istotne.

W badaniu RAPID2 komponenty ACR mierzone były w tygodniu 4 oraz 24 i dla tych odstępów czasowych publikacja Smolen 2009 podaje dokładne dane.

W obu badaniach wszystkie analizowane komponenty ACR uległy istotnemu polepszeniu w grupie CZP vs PLC, szczególnie liczba tkliwych stawów i liczba obrzękniętych stawów (drugorzędowe punkty końcowe w obu badaniach) była istotnie statystycznie mniejsza w grupie CZP niż w grupie PLC (zmiana względem pomiaru wejściowego). Szczegółowe wyniki na temat syntezy danych dotyczących niektórych komponentów ACR znajdują się w AW.

Część z komponentów ACR wynikała z oceny pacjentów, m.in. HAQ-DI, co szczegółowo zostało przedstawione w części poniżej (patrz – wyniki skuteczności klinicznej raportowane przez pacjenta).

### II. mTSS – zmiany radiologiczne w obrazie stawów rąk i stóp

W badaniu RAPID1, obok ACR20 w 24 tygodniu obserwacji, innym pierwszorzędnym punktem końcowym była średnia zmiana parametru mTSS względem wartości wejściowej. Ocenę zaawansowania RZS pod względem zmian w skali mTSS analizowano także w badaniu RAPID2. W badaniu RAPID1 dostępne były dane po 24 i 52 tygodniach, natomiast w pracy RAPID2 po 24 tygodniach leczenia. Wyniki prezentuje tabela poniżej.

**Tabela 19. Bezwzględna zmiana mTSS dla porównania CZP vs PLC**

Badanie	Obserwacja	CZP + MTX		PLC + MTX		MD / WMD [95%]	p
		N	M (SD)	N	M (SD)		
RAPID1	24 tyg.	393	bd	199	bd	x	<0,001
	52 tyg.	364	0,40 (5,7)	181	2,80 (7,8)	-2,40 [-3,68; -1,12]	<0,001
RAPID2	24 tyg.	246	0,20 (2,80)	127	1,20 (4,31)	-1,00 [-1,83; -0,17]	≤0,01
Metaanaliza	24–52 tyg.	610	ND	308	ND	-1,61 [-2,97; -0,25]	<0,05*

\* - dopisek analityka AOTM

W badaniu RAPID1 zarówno po 24, jak i po 52 tygodniach raportowano mniejszą średnią zmianę mTSS względem wartości wejściowej w grupie CZP w porównaniu do PLC i wynik był w obu przypadkach istotny statystycznie. Zatem CZP istotnie statystycznie bardziej hamował progresję choroby w obszarze stawów rąk i stóp w porównaniu do PLC i w 52 tygodniu badania średnia zmiana w mTSS u pacjentów z grupy CZP wynosiła 0,4, a u pacjentów z grupy PLC 2,80, MD=-2,40, p<0,001.

W badaniu RAPID2 uzyskano również wynik istotny statystycznie na korzyść CZP – w 24 tygodniu badania w grupie CZP zmiana mTSS wynosiła 0,20, a w grupie PLC 1,20, MD=-1,00, p≤0,01.

Metaanaliza obu badań (24-52 tygodni) wykazała istotność statystyczną na korzyść grupy CZP – MD=-1,61.



Publikacja Keystone 2008 podaje, że pomiary rozdzielne jednego z dwóch komponentów mTSS – erozji stawów – w badaniu RAPID1 wykazały istotnie statystycznie lepsze zahamowanie progresji choroby w obu okresach obserwacji – po 24 i 52 tygodniach – u pacjentów stosujących CZP w porównaniu z grupą PLC ( $p < 0,001$ ). W odniesieniu do drugiego komponentu – zwężenia przestrzeni stawowej – w obu okresach obserwacji uzyskano wynik na granicy istotności statystycznej ( $\leq 0,05$ ). Analizy post-hoc wykazały ponadto, że 69% pacjentów stosujących CZP nie wykazało żadnej progresji choroby mierzonej za pomocą mTSS (co określono jako  $\leq 0$  wzrostu mTSS) w porównaniu z prawie 52% pacjentów stosujących PLC (wynik na granicy istotności statystycznej ( $\leq 0,05$ ). Wśród pacjentów, którzy wyszli z badania w 16 tygodniu z powodu braku skuteczności, również stwierdzono mniejszą progresję, gdy stosowano CZP w porównaniu ze stosowaniem PLC w 16 tygodniu, przy czym istotność statystyczna na korzyść CZP ( $p < 0,05$ ) podana była dla obu badanych dawek CZP łącznie (w podtrzymaniu – 200mg i 400mg co dwa tygodnie, Keystone 2008).

Publikacja Smolen 2009 podaje, że pomiary rozdzielne dwóch komponentów mTSS – erozji stawów oraz zwężenia przestrzeni stawowej – w badaniu RAPID2 wykazały istotnie statystycznie lepsze zahamowanie progresji choroby po 24 tygodniach obserwacji u pacjentów stosujących CZP w porównaniu z grupą PLC ( $p \leq 0,01$ ). Wśród pacjentów, którzy wyszli z badania w 16 tygodniu z powodu braku skuteczności, również stwierdzono mniejszą progresję, gdy stosowano CZP w porównaniu ze stosowaniem PLC w 16 tygodniu, przy czym wynik był na granicy istotności statystycznej i dotyczył obu badanych dawek CZP łącznie ( $p \leq 0,05$ ) (Smolen 2009).

### III. Remisja choroby zgodnie z DAS28

Uzyskanie remisji choroby wg DAS28, definiowanej jako wynik  $DAS28 < 2,6$ , oceniano tylko w badaniu RAPID2. Wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tabela 20. Uzyskanie remisji choroby wg DAS28 dla porównania CZP vs PLC

Badanie	Obserwacja	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	p
RAPID2	24 tyg.	23/246 (9%)	1/127 (<1%)	11,87 [1,62; 86,92]	0,09 [0,05; 0,13]	11,68 [7,99; 21,68]	$\leq 0,05$

W badaniu RAPID2 po 24 tygodniach obserwacji wartość  $DAS28 < 2,6$  w grupie CZP uzyskało więcej pacjentów niż w grupie PLC i wynik był na granicy istotności statystycznej (9% vs <1%,  $RB=11,87$ ,  $NNT=11,68$ ,  $p \leq 0,05$ ).

### IV. Bezwzględna zmiana wskaźnika DAS28 (ESR)

Zmianę wskaźnika aktywności choroby DAS28 (ESR) analizowano w obu badaniach. Publikacja opisująca badanie RAPID2 wskazuje, że w grupie CZP od początku do ok. 6 tygodnia następował gwałtowny spadek wartości DAS28 (ESR), po czym wartość ta również spadała, ale mniej znacznie, wykazując *plateau* pomiędzy ok. 14 a 20 tygodniem, od 20 tygodnia do 24 znów nieznacznie zmalała ostatecznie przekraczając wartość ok. -2,4. W grupie PLC odnotowano mniej gwałtowny spadek do ok. 1 tygodnia, od 1 do 4 tygodnia spadek był nieznaczny, zwiększył się od 4 do 6 tygodnia, aby później utrzymać się na dość ustabilizowanym poziomie do końca trwania badania ostatecznie dochodząc do wartości ok. -0,5.

Wyniki dla 52 tygodnia obserwacji w badaniu RAPID1 oraz 12 i 24 w badaniu RAPID2 przedstawia tabela poniżej.

Tabela 21. Bezwzględna zmiana wskaźnika DAS28 (ESR) dla porównania CZP vs PLC

Badanie	Obserwacja	CZP + MTX		PLC + MTX		MD / WMD [95%]	p
		N	M (SD)	N	M (SD)		
RAPID1	52 tyg.	393	-3,3 (1,3)	199	-2,4 (1,3)	-0,90 [-1,12; -0,68]	<0,001
RAPID2	12 tyg.	246	-2,09 (bd)	127	-0,57 (bd)	-1,52 [-2,43; -0,61]	<0,001
	24 tyg.	246	-2,27 (1,38)	127	-0,50 (1,05)	-1,77 [-2,02; -1,52]	<0,001
Metaanaliza	24-52 tyg.	639	ND	326	ND	-1,33 [-2,19; -0,48]	<0,05*

\* - dopisek analityka AOTM

W badaniu RAPID1 wykazano, że po 52 tygodniach stosowanie CZP istotnie statystycznie bardziej zmniejsza aktywność choroby mierzoną za pomocą DAS28 (ESR) w porównaniu z PLC (MD=-0,90,  $p<0,001$ ).

W badaniu RAPID2 zarówno po 12, jak i po 24 tygodniach obserwacji wykazano, że stosowanie CZP istotnie statystycznie bardziej zmniejsza aktywność choroby mierzoną za pomocą DAS28 (ESR) w porównaniu z PLC (odpowiednio MD=-1,52 i MD=-1,77,  $p<0,001$  w obu przypadkach).

Metaanaliza obu badań (24-52 tygodnie) wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść CZP (WMD = -1,33 [-2,19; -0,48]). Wnioskodawca stwierdził istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań, która spowodowana jest stosunkowo dużą redukcją wskaźnika DAS28 (ESR) w grupie kontrolnej badania RAPID1.

#### V. Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności

Jak wskazano powyżej, pacjentów wykluczano z obu badań w 16 tygodniu obserwacji, jeżeli w dwóch kolejnych pomiarach dokonywanych w 12 i 14 tygodniu nie zaobserwowano u nich odpowiedzi na leczenie mierzonej jako wynik ACR20. Wyniki w odniesieniu do wycofania z badania z powodu braku skuteczności dla 16 tyg. i 24 tyg. w badaniu RAPID2 oraz dla 16 tyg. i 52 tyg. w badaniu RAPID1 przedstawia tabela poniżej.

Tabela 22. Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności dla porównania CZP vs PLC

Badanie	Obserwacja	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	P**
RAPID1	16 tyg.	83/393 (21%)	125/199 (63%)	0,34 [0,27; 0,42]	-0,42 [-0,50; -0,34]	2,40 [2,02; 2,95]	<0,05
	52 tyg.*	98/393 (25%)	141/199 (71%)	0,35 [0,29; 0,43]	-0,46 [-0,54; -0,38]	2,18 [1,87; 2,61]	<0,05
RAPID2	16 tyg.	49/246 (20%)	101/127 (80%)	0,25 [0,19; 0,33]	-0,60 [-0,68; -0,51]	1,68 [1,47; 1,96]	<0,05
	24 tyg.	54/246 (22%)	107/127 (84%)	0,26 [0,20; 0,33]	-0,62 [-0,70; -0,54]	1,61 [1,42; 1,85]	<0,05
Metaanaliza	24-52 tyg.	152/639 (24%)	248/326 (76%)	0,31 [0,23; 0,41]	-0,54 [-0,70; -0,38]	1,85 [1,42; 2,65]	<0,05

\* - dane z raportu CSS RAPID1, \*\* - dopisek analityka AOTM

W badaniu RAPID1 po 16 tygodniach z grupy PLC wycofano istotnie statystycznie więcej pacjentów niż z grupy CZP (63% vs 21%, RR=0,34, NNH=2,40,  $p<0,05$ ). Po 52 tygodniach wynik nadal był istotny statystycznie na niekorzyść PLC względem CZP (71% vs 25%, RR=0,35, NNH=2,18,  $p<0,05$ ).

W badaniu RAPID2 po 16 tygodniach z grupy PLC wycofano również istotnie statystycznie więcej pacjentów niż z grupy CZP (80% vs 20%, RR=0,25, NNH=1,68,  $p<0,05$ ). Po 24 tygodniach wynik nadal był istotny statystycznie na niekorzyść PLC względem CZP (84% vs 22%, RR=0,26, NNH=1,61,  $p<0,05$ ).

Metaanaliza obu badań (24-52 tygodnie) wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na niekorzyść PLC względem CZP (76% vs 24%, RR=0,31, NNH=1,85,  $p<0,05$ ). Wnioskodawca stwierdził istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań.

Analiza w podgrupach w zależności od okresu obserwacji wykazała istotne statystycznie różnice na niekorzyść PLC w porównaniu z CZP we wszystkich analizowanych okresach obserwacji. Szczegóły prezentuje tabela poniżej.

Tabela 23. Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności terapii w zależności od długości obserwacji dla porównania CZP vs PLC

Kategoria	Obserwacja	Liczba RCT	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB [95%CI]	TH
Długość okresu obserwacji	16 tyg.	2	132/639 (21%)	226/326 (69%)	0,29 [0,22; 0,39]	0,0936
	24 tyg.	1	54/246 (22%)	107/127 (84%)	0,26[0,20; 0,33]	ND
	52 tyg.	1	98/393 (25%)	141/199 (71%)	0,35 [0,29; 0,43]	ND

## Wyniki skuteczności klinicznej raportowane przez pacjenta

W obu badaniach – RAPID1 oraz RAPID2 – liczne parametry dotyczące oceny stanu zdrowia w czasie stosowanie obu porównywanych interwencji oceniane były przez pacjentów z zastosowaniem odpowiednich kwestionariuszy lub skal. Wszystkie stanowiły drugorzędowe punkty końcowe.

### V. Ocena funkcjonalności fizycznej – HAQ-DI

Ocena funkcjonalności fizycznej wykonana była za pomocą indeksu HAQ-DI – (Health Assessment Questionairw-Disability Index). Spadek o min. -0,22 w stosunku do wartości wejściowej stanowił minimalną klinicznie istotną różnicę (MCID – Minimal Clinically Important Difference).

W badaniu RAPID1 w grupie CZP notowano znaczącą poprawę w wartościach HAQ-DI od początku badania do ok. 20 tygodnia jego trwania (gwałtowny spadek do wartości ok. -0,6 w stosunku do oceny wejściowej), po czym wartość uzyskana utrzymywała się na dość ustabilizowanym poziomie do końca badania. W grupie PLC odnotowano na początku badania poprawę w wartościach HAQ-DI do ok.6 tygodnia (spadek do ok. -0.25 w stosunku do oceny wejściowej), jednak po ok. 9 tygodniu nastąpił wzrost do ok. -0,20 i na tym poziomie HAQ-DI utrzymywał się do końca badania. W publikacji badania RAPID2 nie prezentowano wykresów obrazujących zmiany HAQ-DI w czasie.

Tabela poniżej przedstawia szacowania odnośnie wartości indeksu HAQ-DI w przeliczeniu na pacjentów, którzy uzyskali MCID (HAQ-DI MCID) po 24 i 52 tygodniach obserwacji w badaniu RAPID1 oraz 24 tygodniach obserwacji w badaniu RAPID2.

Tabela 24. Uzyskanie HAQ-DI MCID dla porównania CZP vs PLC

Badanie	Obserwacja	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	p
RAPID1	24 tyg	204/393 (52,0%)	25/199 (13%)	4,13 [2,83; 6,03]	0,39 [0,33; 0,46]	2,54 [2,17; 3,07]	<0,001
	52 tyg.	184/393 (47%)	25/199 (13%)	3,73 [2,55; 5,46]	0,34 [0,28; 0,41]	2,92 [2,44; 3,64]	<0,001
RAPID2	24 tyg.	140/246 (57%)	14/127 (11%)	5,16 [3,11; 8,56]	0,46 [0,38; 0,54]	2,18 [1,85; 2,66]	<0,001
Metaanaliza	24-52 tyg.	324/639 (51%)	39/326 (12%)	4,24 [3,13; 5,75]	0,39 [0,34; 0,44]	2,58 [2,27; 2,98]	<0,05*

\* - dopisek analityka AOTM

W badaniu RAPID1 w obu okresach obserwacji istotnie statystycznie więcej pacjentów stosujących CZP uzyskało minimalną klinicznie istotną różnicę między stanem wejściowym a wyjściowym w ocenie funkcjonalności fizycznej w porównaniu do pacjentów z grupy PLC. Ostatecznie, w 52 tygodniu, 47% pacjentów z grupy CZP i 13% pacjentów z grupy PLC wykazało HAQ-DI MCID, RB=3,73, NNT=2,92, p<0,001.

W badaniu RAPID2 po 24 tygodniach obserwacji wykazano podobną tendencję: 57% pacjentów z grupy CZP i 11% pacjentów z grupy PLC wykazało HAQ-DI MCID, RB=5,16, NNT=2,18, p<0,001.

Metaanaliza obu badań (24-52 tygodnie) wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść CZP: RB=4,24, NNT=2,58, p<0,05.

Analiza w zależności od długości okresu obserwacji wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść CZP w porównaniu z PLC we wszystkich analizowanych okresach obserwacji (po 24 tygodniach w obu badaniach i po 52 tygodniach w jednym).

Wnioskodawca przeanalizował także wartości HAQ-DI jako średnie zmiany względem wartości wejściowej w obu badaniach uzyskując wyniki istotne statystycznie na korzyść CZP względem PLC w obu badaniach i w wszystkich analizowanych okresach obserwacji – po 12 tygodniach w jednym badaniu, po 24 tygodniach w dwóch badaniach i po 52 tygodniach w jednym badaniu.

### VI. Jakość życia zależna od zdrowia – SF-36

Jakość życia zależna od zdrowia oceniana była w obu badaniach z zastosowaniem formularza SF-36 (Short-Form 36-Items), który składa się z komponentu fizycznego (PCS) oraz psychicznego (MCS). Minimalna klinicznie istotna poprawa (MCID) w komponentie PCS wynosiła 5,0 punktów wzrostu od wartości wejściowej, a w komponentie MCS – 2,5 punkta wzrostu od wartości wejściowej.

W badaniu RAPID1 pomiary za pomocą SF-36 wykonywano po 12 tygodniach obserwacji, następnie po 24, a później co 4 tygodnie do tygodnia 52. Od początku badania do pierwszego pomiaru po 12 tygodniach w obu komponentach formularza – PCS oraz MCS – w grupie CZP wykazano gwałtowny wzrost do wartości odpowiednio ok. 6,5 oraz 5,5 punkta względem wartości wejściowej, do 24 tygodnia wartości te nieznacznie wzrosły do odpowiednio ok. 8 i 6,5 punkta względem wartości wejściowej, po czym utrzymywały się na uzyskanym poziomie do końca trwania badania. Natomiast w grupie PLC wartości komponentu PCS nie wykroczyły w żadnym momencie oceny poza granicę wyznaczoną przez MCID, w odniesieniu do komponentu MCS, MCID zostało przekroczone nieznacznie po 28 i 48 tygodniach. W publikacji badania RAPID2 nie prezentowano wykresów obrazujących zmiany komponentów SF-36 w czasie.

Wnioskodawca nie przeprowadził szacowania na temat liczby pacjentów, którzy w poszczególnych grupach badanych w obu badaniach, wykazywali SF-36 MCID. Jednak z analizy publikacji wynika, że oba badania – RAPID1 oraz RAPID2 – wykazały w grupie CZP istotnie statystycznie więcej pacjentów raportujących poprawę jakości życia zależnej od zdrowia w wartości równej lub większej niż MCID, względem wartości wejściowej, w porównaniu do grupy PLC.

Wnioskodawca przedstawił natomiast szacowania wartości średniej zmiany względem wartości wejściowej parametru SF-36 dla komponentu PCS dla 12, 24 oraz 52 tygodni obserwacji w badaniu RAPID1 oraz 12 i 24 tygodni obserwacji w badaniu RAPID2. W badaniu RAPID2 nie podano kompletnych danych dla okresu obserwacji 12 tygodni, co uniemożliwiło obliczenie różnicy pomiędzy grupami. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 25. Średniana zmiana SF-36 w komponentcie PCS względem wartości wejściowej dla porównania CZP vs PLC**

Badanie	Obserwacja	CZP + MTX		PLC + MTX		MD / WMD [95%]	p
		N	M (SD)	N	M (SD)		
RAPID1	12 tyg.	393	5,77 (0,5)	199	0,73 (0,6)	5,04 [4,94; 5,14]	<0,001
	24 tyg.	393	7,69 (0,4)	199	1,76 (0,6)	5,93 [5,84; 6,02]	<0,001
	52 tyg.	393	7,78 (0,4)	199	1,72 (0,6)	6,06 [5,97; 6,15]	<0,001
RAPID2	12 tyg.	bd	bd	bd	bd	bd	<0,001
	24 tyg.	246	5,2 (0,5)	127	0,9 (0,7)	4,30 [4,16; 4,44]	<0,001
<i>Metaanaliza</i>	<i>24-52 tyg.</i>	<i>639</i>	<i>ND</i>	<i>326</i>	<i>ND</i>	<i>5,18 [3,46; 6,91]</i>	<i>&lt;0,05*</i>

\* - dopisek analityka AOTM

W badaniu RAPID1 we wszystkich okresach obserwacji wykazano istotnie statystycznie większą poprawę komponenty fizycznej jakości życia pacjentów zależnej od zdrowia w grupie CZP w porównaniu do grupy PLC, względem wartości wejściowej. Ostatecznie, w 52 tygodniu, średnia zmiana SF-36 w komponentcie PCS w grupie CZP wynosiła 7,78, natomiast w grupie PLC – 1,72, MD=6,06, p<0,001.

W badaniu RAPID2 wykazano podobną tendencję: po 24 tygodniach średnia zmiana SF-36 w komponentcie PCS w grupie CZP wyniosła 5,2, natomiast w grupie PLC – 0,9, MD=4,30, p<0,001.

Metaanaliza obu badań (24-52 tygodnie) wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść CZP: MD=5,18, p<0,05.

Analiza w zależności od długości okresu obserwacji wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść CZP w porównaniu z PLC we wszystkich analizowanych okresach obserwacji (po 12 tygodniach w jednym badaniu, po 24 tygodniach w obu badaniach i po 52 tygodniach w jednym badaniu). Dla okresu obserwacji 24 tygodniowego, dla którego dostępne były wyniki z obu badań, stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy nimi.

Tabela poniżej przedstawia wartości średniej zmiany względem wartości wejściowej parametru SF-36 dla komponentu MCS dla 12, 24 oraz 52 tygodni obserwacji w badaniu RAPID1 oraz 12 i 24 tygodni obserwacji w badaniu RAPID2. W badaniu RAPID2 nie podano kompletnych danych dla okresu obserwacji 12 tygodni, co uniemożliwiło obliczenie różnicy pomiędzy grupami.

Tabela 26. Średnia zmiana SF-36 w komponencie MCS dla porównania CZP vs PLC

Badanie	Obserwacja	CZP + MTX		PLC + MTX		WMD / MD [95%]	p
		N	M (SD)	N	M (SD)		
RAPID1	12 tyg.	393	5,57 (0,7)	199	1,92 (0,8)	3,65 [3,52; 3,78]	<0,001
	24 tyg.	393	6,29 (0,6)	199	2,32 (0,8)	3,97 [3,84; 4,10]	<0,001
	52 tyg.	393	6,34 (0,6)	199	2,04 (0,8)	4,30 [4,17; 4,43]	<0,001
RAPID2	12 tyg.	bd	bd	bd	bd	bd	<0,001
	24 tyg.	246	6,1 (0,6)	127	1,6 (0,6)	4,50 [4,37; 4,63]	<0,001
Metaanaliza	24-52 tyg.	639	ND	326	ND	4,40 [4,20; 4,60]	<0,05*

\* - dopisek analityka AOTM

W badaniu RAPID1 we wszystkich okresach obserwacji wykazano istotnie statystycznie większą poprawę komponenty psychicznej jakości życia pacjentów zależnej od zdrowia w grupie CZP w porównaniu do grupy PLC, względem wartości wejściowej. Ostatecznie, w 52 tygodniu, średnia zmiana SF-36 w komponencie MCS w grupie CZP wynosiła 6,34, natomiast w grupie PLC – 2,04, WMD=4,30, p<0,001.

W badaniu RAPID2 wykazano podobną tendencję: po 24 tygodniach średnia zmiana SF-36 w komponencie MCS w grupie CZP wyniosła 6,1, natomiast w grupie PLC – 1,6, WMD=4,50, p<0,001.

Metaanaliza obu badań (24-52 tygodnie) wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść CZP: WMD=4,40, p<0,05, jednak stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami badań

Analiza w zależności od długości okresu obserwacji wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść CZP w porównaniu z PLC we wszystkich analizowanych okresach obserwacji (po 12 tygodniach w jednym badaniu, po 24 tygodniach w obu badaniach i po 52 tygodniach w jednym badaniu). Dla okresu obserwacji 24 tygodniowego, dla którego dostępne były wyniki z obu badań, stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy nimi.

## VII. Ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta – PtGA

Ogólna ocena aktywności choroby w wykonaniu pacjenta sprawdzana była w obu badaniach z zastosowaniem wizualnej analogowej skali VAS, jednak tylko w jednym z nich – w badaniu RAPID1 – raportowano odsetek pacjentów uzyskujących minimalną klinicznie istotną różnicę (MCID, które wynosiło min. -10 mm spadek w skali VAS względem oceny wejściowej).

W badaniu RAPID1 pomiary PtGA wykazały w grupie CZP spadek do wartości ok. -30 względem pomiaru wejściowego w ok. 16 tygodniu obserwacji, po czym utrzymywały się na uzyskanym poziomie do końca trwania badania. Natomiast w grupie PLC wartości pomiarów PtGA względem wartości wejściowej nie wykroczyły poza granicę wyznaczoną przez MCID oprócz jednego przypadku ok. 8 tygodnia (nieznacznie poniżej granicy MCID). W publikacji badania RAPID2 nie prezentowano wykresów obrazujących zmiany PtGA w czasie.

Tabela poniżej przedstawia szacowania odnośnie wartości PtGA w przeliczeniu na pacjentów, którzy uzyskali MCID po 24 i 52 tygodniach obserwacji w badaniu RAPID1.

Tabela 27. Uzyskanie PtGA MCID na skali VAS dla porównania CZP z PLC

Badanie	Obserwacja	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	p
RAPID1	24 tyg.	218/393 (55%)	29/199 (15%)	3,81 [2,69; 5,39]	0,41 [0,34; 0,48]	2,45 [2,09; 2,94]	<0,05*
	52 tyg.	202/393 (52%)	22/199 (11%)	4,65 [3,10; 6,98]	0,40 [0,34; 0,47]	2,48 [2,13; 2,96]	<0,001

\* - dopisek analityka AOTM

Wyniki z obu okresów obserwacji wskazują na znamienne statystycznie przewagę CZP nad PLC w zakresie odsetka pacjentów uzyskujących minimalną istotną kliniczną poprawę w PtGA. Ostatecznie, po 52 tyg. PtGA MCID dał wyniki RB=4,65, NNT=2,48, p<0,001.

Publikacja opisująca badanie RAPID2 podaje, że do 24 tygodnia trwania badania w grupie CZP uzyskano istotnie statystycznie więcej pacjentów, którzy uzyskali wartości PtGA MCID, niż w grupie PLC.

Wnioskodawca przeanalizował także wartości PtGA jako średnie zmiany względem wartości wejściowej w obu badaniach uzyskując wyniki istotne statystycznie na korzyść CZP względem PLC w obu badaniach i wszystkich analizowanych okresach obserwacji – po 12 tygodniach w jednym badaniu, po 24 tygodniach w dwóch badaniach i po 52 tygodniach w jednym badaniu.

#### **VIII. Zmęczenie w skali FAS i ból reumatyczny w skali VAS w ocenie pacjenta**

Wnioskodawca nie przedstawił szacowań odnośnie dwóch raportowanych w badaniach punktów końcowych ocenianych przez pacjenta – zmęczenia w skali FAS (Fatigue Assessment Scale) oraz bólu reumatycznego w skali VAS.

Z analizy publikacji opisującej badanie RAPID1 można wywnioskować, że w odniesieniu do zmęczenia oraz bólu reumatycznego, gdy rozpatrywano zmianę względem wartości wejściowej, wyniki na korzyść grupy CZP w porównaniu do grupy PLC były klinicznie i statystycznie istotne, od początku do końca trwania badania. Ponadto, więcej pacjentów z grupy CZP niż z grupy PLC wykazywało istotne statystycznie zmniejszenie zmęczenia oraz bólu o wartości większej lub równej minimalnej klinicznie istotnej różnicy (MCID) względem wartości wejściowej. Korzystne wyniki w ocenie obu parametrów w grupie CZP w porównaniu do grupy PLC wykazano także w badaniu RAPID2 i wartości uzyskały poziom istotności statystycznej.

#### **3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa CZP vs PLC**

Wyniki na temat bezpieczeństwa stosowania CZP w porównaniu do PLC raportowano w obu badaniach klinicznych oceniających wnioskowany produkt leczniczy. Zdarzenia niepożądane kodowane były z zastosowaniem słownika MedDRA. Uwagę zwraca fakt, że w badaniu RAPID1 w publikacji Keystone 2008 wyniki liczbowe przedstawiano nie w postaci odsetka osób, które doświadczyły danego efektu ubocznego spośród wszystkich uczestników badania, jak zazwyczaj się takie dane przedstawia i co zostało zrobione w badaniu RAPID2 w publikacji Smolen 2009, ale jako liczbę pacjentów doświadczających zdarzenia na 100 pacjento-lat lub jako odsetek takich pacjentów (ang. *incidence rate*) na 100 pacjento-lat. Odmienny sposób prezentowania danych utrudnia zatem ich zbiorczą interpretację.

Była to prawdopodobnie przyczyna, dla której wnioskodawca, w celu agregacji wyników, informacje na temat odsetka osób doświadczających danych zdarzeń niepożądanych w badaniu RAPID1 czerpał nie z publikacji Keystone 2008, ale z raportu sponsora Clinical Study Summary (CSS RAPID1). Raport ten stanowi podsumowanie badania, jednakże trudno określić jego status, a w związku z tym wiarygodność wyników w nim prezentowanych – nie jest to bowiem publikacja pełnotekstowa pochodząca z czasopisma naukowego, została przygotowana przez sponsora badania, nie są też wskazani autorzy tego doniesienia.

Wnioskodawca poddał analizie tylko część zdarzeń niepożądanych raportowanych w publikacjach dotyczących przedmiotowych badań, czy samym raporcie CSS RAPID1 – w rozbiciu na poszczególne badania oraz przeprowadzając ich metaanalizę dla parametru RR oszacował dla nich parametry RR, RD oraz NNH. Przez wzgląd na charakter podawanej substancji i dotychczasową wiedzę na temat grupy terapeutycznej, do której należy – inhibitory TNFalfa o właściwościach immunomodulujących, dla których raportuje się wzrost częstości infekcji, w tym oportunistycznych, zachorowania na nowotwory złośliwe przy długiej ekspozycji krwi – można przyjąć, że przeanalizowano najistotniejsze informacje. Pozostałe dane na temat bezpieczeństwa zostały dodane przez analityków AOTM.

Ponadto, podobnie jak w przypadku analizy skuteczności klinicznej, wnioskodawca metaanalizę wyników bezpieczeństwa z obu badań przeprowadził dla innych okresów obserwacji/długości trwania badań – w przypadku badania RAPID1 były to 52 tygodnie, w badaniu RAPID2 – 24. Zatem przy interpretacji wyników metaanaliz należy zachować ostrożność.

Pamiętać również należy, że czas trwania badań RAPID1 oraz RAPID2 był zbyt krótki, aby wyciągać jednoznaczne wnioski co do długotrwałego profilu bezpieczeństwa CZP. Jako lek biologiczny, certolizumab pegol, podobnie jak inne tego typu substancje z grupy TNFalfa, może być obciążony ryzykiem wystąpienia efektów ubocznych dopiero w czasie lub w wyniku dłuższego stosowania. Ponadto, moc testu/wielkość próby ocenianej w obu badaniach nie była ustalona w celu wykrycia różnic w profilu bezpieczeństwa interwencji badanej i kontrolnej o poziomie istotności statystycznej – profil ten nie był pierwszorzędnym punktem końcowym, publikacje nie donoszą też o innej konstrukcji badań, która umożliwiłaby wykrycie różnic tego typu.

#### **Wyniki**

Do badania RAPID1 włączono 393 pacjentów do grupy CZP i 199 do grupy PLC. Ostatecznie, 52 tydzień badania ukończyło 255 pacjentów z grupy CZP (ok. 65%) oraz 43 pacjentów z grupy PLC (ok. 22%). Podobna sytuacja miała miejsce w badaniu RAPID2: do badania włączono 246 pacjentów do grupy CZP i

127 do grupy PLC. Ostatecznie, 24 tydzień badania ukończyło 174 pacjentów grupy CZP (ok. 71%) oraz 17 pacjentów z grupy PLC (ok. 13%). Tabela poniżej przedstawia szacowania na temat wycofania z badań pacjentów ogółem.

**Tabela 28. Wycofanie pacjentów z badań ogółem dla porównania CZP vs PLC**

Badanie	Obserwacja	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	P **
RAPID1 2008	52 tyg. *	138/393 (35%)	156/199 (78%)	0,45 [0,38; 0,52]	-0,43 [-0,51; -0,36]	2,31 [1,97; 2,79]	<0,05
RAPID2 2009	24 tyg.	72/246 (29%)	110/127 (87%)	0,34 [0,28; 0,42]	-0,57 [-0,66; -0,49]	1,74 [1,53; 2,04]	<0,05
Metaanaliza	24–52 tyg.	210/639 (33%)	266/326 (82%)	0,39 [0,30; 0,52]	-0,50 [-0,64; -0,36]	1,99 [1,56; 2,75]	<0,05

\* - dane z raportu CSS RAPID1, p \*\* - wg analityka AOTM, zgodnie z zakresem przedziału ufności dla RR i RD

W żadnej z publikacji nie podano informacji o poziomie istotności różnic pomiędzy grupami, aczkolwiek w przeprowadzonej analizie ilościowej wnioskodawca wykazał istotnie statystycznie większą utratę w grupie PLC niż w grupie CZP w obu badaniach: w badaniu RAPID1 RR=0,45, NNT=2,31, w badaniu RAPID2 RR=0,34, NNT=1,74. Metaanaliza daje analogiczny wynik, jednakże stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań, która może wynikać z różnic w długości okresu obserwacji.

Zgodnie z planem, pacjenci, którzy nie uzyskiwali ACR20 w 12 tygodniu leczenia, po potwierdzeniu wyniku w tygodniu 14, byli wycofywani z badania w tygodniu 16. W badaniu RAPID 1 leczenie przerwało w 16 tyg. z powodu braku skuteczności ok. 21% pacjentów z grupy CZP oraz ok. 63% pacjentów z grupy PLC, w badaniu RAPID2 – ok. 21% pacjentów z grupy CZP oraz ok. 81% pacjentów z grupy PLC. Zestawiając te dane z danymi z tabeli powyżej widać, że większość wycofań z badań następowała z powodu braku skuteczności leczenia i następowało to w pierwszym etapie badania, do 16 tygodnia.

Poniżej przedstawione są szacowania ilościowe wykonane przez wnioskodawcę w odniesieniu do wycofania z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądane ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, infekcji, ciężkich infekcji i nowotworów złośliwych. Publikacje dotyczące badań RAPID1 oraz RAPID2 i raport CSS RAPID1 nie podawały danych na temat istotności statystycznej dla poszczególnych raportowanych zdarzeń niepożądanych. Wnioskodawca przeprowadził natomiast własne szacowania parametru p dla wyników z poszczególnych badań oraz, jak wspomniano powyżej, metaanalizę obu badań. Jednakże, z nieznanymi przyczynami nie wpisał w tabelę danych dotyczących uzyskanych poziomów istotności statystycznej, pomimo zawarcia niekiedy w tekście informacji na ten temat oraz przedstawienia wykresów typu forest-plot dla RR każdego z ocenianych w metaanalizie wyników. W tabeli poniżej, opracowanej na podstawie AW, zawarto informacje na temat parametru p dotyczącego poszczególnych badań na podstawie przedziału ufności dla parametru RR i RD, a w przypadku metaanaliz (dla parametru RR) ustalone na podstawie wykresów forest-plot ( $p > 0,05$  lub  $p < 0,05$ ). W przypadku, gdy przedziały ufności dla parametru RR i RD wykazywały rozbieżności w odniesieniu do interpretacji poziomu istotności statystycznej, stwierdzano, że wnioskowanie o parametrze p jest niepewne (np), jakkolwiek w takich przypadkach wnioskodawca ostatecznie opierał się na wynikach parametru RD – jeśli przedział ufności przekraczał 0, wynik nie był istotny statystycznie, jeśli nie przekraczał – był istotny statystycznie, niezależnie od oszacowanego parametru RR (np. w odniesieniu do wycofania z badania ogółem z powodu zdarzeń niepożądanych, parametr RR w badaniu RAPID1 wykazał przedział ufności przekraczający 1, zatem wynik powinien być nieistotny statystycznie, jednakże parametr RD wykazał przedział ufności nieprzekraczający 0 i ostatecznie wnioskodawca uznał, że wycofanie z badania z powodu zdarzeń niepożądanych było w badaniu RAPID1 istotnie statystycznie różne w obu grupach – większe w grupie CZP).

Tabela 29. Wyniki analizy bezpieczeństwa wnioskodawcy dla porównania CZP vs PLC (pogrubiono wyniki istotne statystycznie dla parametrów z poszczególnych badań)

Badanie		Obserwacja	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]	P***
Wycofanie z badania z powodu AE	RAPID1	52tyg. *	17/393 (4%)	3/199 (2%)	2,87 [0,85; 9,68]	0,03 [0,002; 0,05]	np**	np
	RAPID2	24 tyg.	12/248 (5%)	2/125 (2%)	3,02 [0,69;13,30]	0,03 [-0,002;0,07]	-	>0,05
	Metaanaliza	24-52 tyg.	29/641 (5%)	5/324 (2%)	2,93 [1,15; 7,50]	0,03 [0,01; 0,05]	33,55 [19,70;112,93]	<0,05
AE ogółem	RAPID1	52 tyg. *	<b>293/392 (75%)</b>	<b>115/199 (58%)</b>	<b>1,29 [1,13; 1,48]</b>	<b>0,17 [0,09; 0,25]</b>	<b>5,90 [3,99; 11,29]</b>	<b>&lt;0,05</b>
	RAPID2	24 tyg.	139/248 (56%)	66/125 (53%)	1,06 [0,87; 1,30]	0,03 [-0,07; 0,14]	-	>0,05
	Metaanaliza	24-52 tyg.	432/640 (68%)	181/324 (56%)	1,21 [1,08; 1,35]	0,12 [0,05; 0,18]	8,58 [5,52; 19,26]	<0,05
SAE	RAPID1	52 tyg. *	<b>45/392 (11%)</b>	<b>11/199 (6%)</b>	<b>2,08 [1,10; 3,93]</b>	<b>0,06 [0,01; 0,10]</b>	<b>16,80 [9,59; 67,77]</b>	<b>&lt;0,05</b>
	RAPID2	24 tyg.	18/248 (7%)	4/125 (3%)	2,27 [0,78; 6,56]	0,04 [-0,004;0,09]	-	>0,05
	Metaanaliza	24-52 tyg.	63/640 (10%)	15/324 (5%)	2,13 [1,23; 3,67]	0,05 [0,02; 0,08]	19,16 [11,81; 50,60]	<0,05
Infekcje	RAPID1	52 tyg. *	<b>171/392 (44%)</b>	<b>52/199 (26%)</b>	<b>1,67 [1,29; 2,16]</b>	<b>0,17 [0,10; 0,25]</b>	<b>5,72 [3,95; 10,35]</b>	<b>&lt;0,05</b>
	RAPID2	24 tyg.	69/248 (28%)	26/125 (21%)	1,34 [0,90; 1,99]	0,07 [-0,02; 0,16]	-	>0,05
	Metaanaliza	24-52 tyg.	240/640 (38%)	78/324 (24%)	1,56 [1,25; 1,94]	0,13 [0,08; 0,19]	7,44 [5,16; 13,32]	<0,05
Ciężkie infekcje	RAPID1	52 tyg. *	16/392 (4%)	2/199 (1%)	4,06 [0,94; 17,49]	0,03 [0,01; 0,05]	np**	np
	RAPID2	24 tyg.	8/248 (3%)	0/125 (0%)	8,60 [0,50; 147,84]	0,03 [0,01; 0,06]	np**	np
	Metaanaliza	24-52 tyg.	24/640 (4%)	2/324 (<1%)	4,97 [1,36; 18,13]	0,03 [0,01; 0,05]	31,91 [20,41; 73,10]	<0,05
Nowotwory złośliwe	RAPID1	52 tyg. *	7/393 (2%)	1/199 (1%)	3,54 [0,44; 28,61]	0,01 [-0,004;0,03]	-	>0,05
	RAPID2	24 tyg.	1/248 (<1%)	1/125 (1%)	0,50 [0,03; 7,99]	-0,004 [-0,02; 0,01]	-	>0,05
	Metaanaliza	24-52 tyg.	8/641 (1%)	2/324 (<1%)	2,02 [0,43; 9,47]	0,01 [-0,01; 0,02]	-	>0,05

\* – dane pochodzą z raportu CSS RAPID1, \*\* - wnioskodawca obliczył parametr NNH, jednakże w opinii analityka AOTM nie można jednoznacznie stwierdzić, jaki był poziom istotności statystycznej, \*\*\* - wg analityka AOTM, zgodnie z zakresem przedziału ufności dla RR i RD, np - niepewne

Jak widać w tabeli powyżej, badanie RAPID1, które trwało dłużej i do którego zrandomizowano więcej pacjentów niż do badania RAPID2, w odniesieniu do pewnych wyników bezpieczeństwa wykazywało istotność statystyczną na niekorzyść CZP w porównaniu do PLC. Sytuacja taka nie miała miejsca w badaniu RAPID2 (wyniki były niepewne lub wykazywano brak istotności statystycznej).



W badaniu RAPID1 w grupie CZP obserwowano istotnie statystycznie częściej niż w grupie PLC: zdarzenia niepożądane ogółem (75% vs 58%, RR=1,29, NNH=5,90), ciężkie zdarzenia niepożądane (11% vs 6%, RR=2,08, NNH=16,80) oraz infekcje (44% vs 26%, RR=1,67, NNH=5,72). W odniesieniu do występowania nowotworów złośliwych, w badaniu tym nie stwierdzono pomiędzy badanymi grupami różnic istotnych statystycznie (w ujęciu procentowym: 2% w grupie CZP vs 1% w grupie PLC). Dla takich pomiarów, jak wycofanie z badania z powodu zdarzenia niepożądanego i ciężkich infekcji nie ma pewności co do poziomu istotności statystycznej, jakkolwiek w grupie CZP w ujęciu procentowym więcej pacjentów doświadczało tych efektów niż w grupie PLC (odpowiednio 4% vs 2% i 4% vs 1%).

Jak stwierdzono powyżej, w badaniu RAPID2 nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami lub nie było pewności co do poziomu istotności. Jednakże w grupie CZP w ujęciu procentowym stwierdzano poszczególne efekty uboczne częściej niż w grupie PLC i tak w odniesieniu do:

- wycofania z badania ogółem w grupie CZP wystąpiły u 5% pacjentów, w grupie PLC – u 2%,
- zdarzenia niepożądane ogółem w grupie CZP wystąpiły u 56% pacjentów, w grupie PLC – u 53%,
- ciężkie zdarzenia niepożądane w grupie CZP wystąpiły u 7% pacjentów, w grupie PLC – u 3%,
- infekcje w grupie CZP wystąpiły u 28% pacjentów, w grupie PLC – u 21%,
- nowotwory złośliwe w grupie CZP wystąpiły u <1% pacjentów, w grupie PLC – u 1%,

Dla ciężkich infekcji nie było pewności co do poziomu istotności w różnicach między ocenianymi grupami, jakkolwiek w grupie CZP w ujęciu procentowym stwierdzano takie zdarzenia częściej niż w grupie PLC (3% vs 0%).

W przeprowadzonej w ramach analizy skuteczności ocenie śmiertelności pacjentów w obu badaniach nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą CZP a PLC w żadnym z badań, analogiczny wynik uzyskano w metaanalizie obu badań.

Wyniki metaanaliz obu badań wykazują istotnie statystycznie częstsze występowanie wszystkich poddanych ocenie efektów ubocznych za wyjątkiem nowotworów złośliwych. Jak wskazano powyżej, ze względu na znaczne różnice w czasie trwania obu badań, wyniki ich metaanalizy należy traktować z ostrożnością:

- wycofanie z badania z powodu zdarzenia niepożądanego w grupie CZP występowało u 5% pacjentów, w grupie PLC – u 2%, RR=2,93, NNH=33,55,
- zdarzenia niepożądane ogółem w grupie CZP wystąpiły u 68% pacjentów, w grupie PLC – u 56%, RR=1,21, NNH=8,58,
- ciężkie zdarzenia niepożądane w grupie CZP wystąpiły u 10% pacjentów, w grupie PLC – u 5%, RR=2,13, NNH=19,16,
- infekcje w grupie CZP wystąpiły u 38% pacjentów, w grupie PLC – u 24%, RR=1,56, NNH=7,44,
- ciężkie infekcje w grupie CZP wystąpiły u 4% pacjentów, w grupie PLC – u <1%, RR=4,97, NNH=31,91.

Metaanaliza parametru RR dla częstości występowania nowotworów złośliwych nie wykazała różnic istotnych statystycznie między obiema grupami, jakkolwiek w ujęciu procentowym w grupie CZP stwierdzono 1% takich przypadków, a w grupie PLC <1%.

Jak wspomniano powyżej, wnioskodawca przedstawił część danych na temat zdarzeń niepożądanych raportowanych w obu badaniach. Tabela poniżej przedstawia informacje na temat wszystkich zdarzeń raportowanych w badaniu RAPID1 opracowane przez analityka AOTM zgodnie z publikacją Keystone 2008 – były to zdarzenia pojawiające się w okresie od pierwszego podania leku do 12 tygodnia od jego ostatniej dawki. Wskazane wartości to odsetki pacjentów (ang. *incidence rate*) na 100 pacjento-lat.

**Tabela 30. Zdarzenia niepożądane w badaniu RAPID1 – odsetki pacjentów (ang. incidence rate) na 100 pacjento-lat, liczby w nawiasach - liczby przypadków**

	PLC + MTX (n=199)	CZP + MTX (n=392)
<b>Ekspozycja, liczba pacjento-lat</b>	91,4	303,3
<b>AE ogółem</b>		
<b>Jakiegokolwiek AE</b>	125,9	96,6
<b>Intensywność AE</b>		
<b>Łagodne</b>	98,5	80,4
<b>Umiarkowane</b>	72,2	57,4
<b>Ostre</b>	14,2	10,5
<b>Związane z lekiem</b>	54,7	55,1

SAE	12,0 (11)	14,8 (45)
Prowadzące do zgonu	1,1 (1)	0,7 (2)
Prowadzące do wycofania z badania	3,3 (3)	5,6 (17)
Najczęstsze AE niezwiązane z infekcją		
Ból głowy	12,0	7,3
Nadciśnienie	2,2	8,2
Ból pleców	2,2	5,6
Nowotwory złośliwe	1,1	2,3
Najczęstsze AE związane z infekcją		
Infekcje i infestacje	56,9	59,4
Infekcje układu moczowego	14,2	7,6
Zapalenie nosogardzieli	3,3	6,9
Zapalenie górnych dróg oddechowych	5,5	7,9
Najczęstsze SAE związane z infekcjami		
Ciężkie infekcje i infestacje	2,2	5,3
Infekcje dolnych dróg oddechowych/płóc	0	1,0
Nieżyt żołądka	1,1	0
Infekcje układu moczowego	0	0,7
Gruźlica	0	0,7
Zapalenie górnych dróg oddechowych	0	0,3
Zakażenie wirusem Herpes	0	0,3
Bakteryjne zapalenie otrzewnej	0	0,3
Infekcje oportunistyczne	0	0

Jak widać powyżej, liczba pacjento-lat w grupie PLC była ok. 3-krotnie mniejsza niż w grupie CZP (większość pacjentów z grupy PLC została wycofana z badania z powodu braku skuteczności leczenia). W grupie PLC z powodu AE wycofanych zostało 3 pacjentów, z grupy CZP – 17. W grupie PLC nie było infekcji powodujących wycofanie z badania, w grupie CZP konieczność taka zaszła u 6 osób.

Stwierdzone zgony, wg autorów publikacji, nie były uznane za związane z leczeniem lub uznano, że ich związek z leczeniem był mało prawdopodobny. Jeden pacjent z grupy PLC zmarł po 7 iniekcjach z powodu zaburzeń kardiologicznych. W grupie CZP w czasie trwania badania zmarło 2 pacjentów – jeden z powodu zmian nowotworowych w obrębie wątroby po 2 podaniach leku, drugi z powodu zawału mięśnia sercowego po 9 podaniach. Jeden pacjent z tej grupy zmarł po ponad 84 dniach od ostatniego podania leku z powodu zapalenia otrzewnej, marskości wątroby i ogólnego pogorszenia stanu zdrowia.

Uzyskano zbliżone liczby w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem pomiędzy grupami. Ogólnie, większość zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne lub umiarkowane.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi niezwiązanymi z infekcjami były ból głowy, nadciśnienie oraz ból pleców. Ból głowy był częściej stwierdzany u pacjentów z grupy PLC, natomiast nadciśnienie – u pacjentów z grupy CZP. Zauważyć należy, że raportowanie nadciśnienia pozostawiono do decyzji badacza – protokół badania nie przewidywał procedur postępowania w odniesieniu do pomiarów ciśnienia krwi. Publikacja podaje, że pojawiające się u pacjentów nadciśnienie w czasie trwania badania nie było związane ze stwierdzoną przed badaniem chorobą nadciśnieniową, miało charakter przejściowy i uznane zostało za niezwiązane z leczeniem. Średnie ciśnienie systoliczne i diastolyczne w czasie ostatniego pomiaru w porównaniu z danymi wejściowymi wynosiło odpowiednio -2,1 mm Hg oraz -0,7 mm Hg w grupie CZP oraz -0,7 mm Hg i -0,4 mm Hg w grupie PLC.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z infekcjami były zapalenie układu moczowego, nosogardzieli oraz górnych dróg oddechowych. W grupie CZP stwierdzano częściej ciężkie zdarzenia tego typu w porównaniu z grupą PLC (5,3 vs 2,2 na 100 pacjento-lat). Wśród najczęstszych ciężkich infekcji były zapalenia dolnych dróg oddechowych, nieżyt żołądka, zapalenie układu moczowego oraz gruźlica – stwierdzono ją u 5 pacjentów z Estonii, Bułgarii, Ukrainy i Rosji po 1,5 – 9 miesiącach leczenia (publikacja nie podaje, czy pacjenci ci przyjmowali CZP w dawce 200mg co 2 tygodnie czy 400mg co 2 tygodnie).

Trzech z nich było PPD-pozytywnych w momencie wejścia do badania (na co zezwalał protokół badania w przypadku wcześniejszego szczepienia BCG oraz negatywnych pomiarów w RTG klatki piersiowej), jeden pacjent PPD-negatywny był pracownikiem szpitala gruźliczego. Ogólnie, zgodnie z analizą ITT, do badania włączono 172 pacjentów (17,5%) z pomiarem PPD równym lub wyższym niż 5 mm zgodnie z protokołem (publikacja również nie podaje udziału tych pacjentów w grupach). Nie stwierdzono gruźlicy u pacjentów z Ameryki Północnej.

Złośliwe zmiany nowotworowe stwierdzono u 1 osoby stosującej PLC (guz tarczycy) oraz u 7 stosujących CZP: 3 przypadki raka podstawnokomórkowego skóry, po 1 przypadku raka nerki, wątroby, przełyku i macicy.

Przeciwciała anti-CZP stwierdzono w 52 tygodniu u 6,4% osób. Stwierdzano nieliczne przypadki zaburzeń hematologicznych (1 przypadek obniżonego poziomu hemoglobiny w grupie PLC i 2 w grupie CZP, a także 1 przypadek spadku poziomu płytek w grupie PLC bez zmian w grupie CZP).

Rzadko stwierdzano ból lub reakcje w miejscu podania – ok. 2,1% w grupie CZP vs 0% w grupie PLC.

Tabela poniżej przedstawia informacje na temat wszystkich zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu RAPID2 opracowaną przez analityków AOTM zgodnie z publikacją Smolen 2009, wyniki podano jako liczbę i procent pacjentów w poszczególnych grupach.

**Tabela 31. Zdarzenia niepożądane w badaniu RAPID2, wyniki podano jako liczbę (%) pacjentów**

	PLC + MTX (n=125)	CZP + MTX (n=248)
AE ogółem	66 (52,8)	139 (56,0)
Intensywność AE		
Łagodne	45 (36,0)	108 (43,5)
Umiarkowane	32 (25,6)	61 (24,6)
Ostre	5 (4,0)	17 (6,9)
Związane z lekiem	23 (18,4)	61 (24,6)
Infekcje	26 (20,8)	69 (27,8)
SAE	4 (3,2)	18 (7,3)
Ciężkie infekcje	0	8 (3,2)
Prowadzące do zgonu	0	1 (0,4)
AE prowadzące do wycofania	2 (1,6)	12 (4,8)
Najczęstsze AE*		
Infekcje układu moczowego	9 (7,2)	11 (4,4)
Zapalenie górnych dróg oddechowych	2 (1,6)	11 (4,4)
Ból głowy	1 (0,8)	9 (3,6)
Bakteruria	4 (3,2)	8 (3,2)
Zapalenie nosogardzieli	1 (0,8)	8 (3,2)
RZS	4 (3,2)	7 (2,8)
Nadciśnienie	2 (1,6)	6 (2,4)
Hematuria	5 (4,0)	4 (1,6)
Podwyższone enzymy wątrobowe	4 (3,2)	3 (1,2)
Podwyższony AST	5 (4,0)	2 (0,8)
Podwyższony ALT	6 (4,8)	1 (0,4)

\* - pojawiające się u  $\geq 3\%$  pacjentów w jakiegokolwiek grupie w populacji sITT.

Podobnie jak w badaniu RAPID1, w badaniu RAPID2 znaczna część pacjentów z grupy PLC wyszła w badania w 16 tygodniu leczenia, co spowodowało, że ekspozycja na CZP była znacznie dłuższa od tej dla PLC.

W grupie PLC w badaniu RAPID2 z powodu AE wycofanych zostało 2 pacjentów, z grupy CZP – 12. W czasie badania 1 pacjent zmarł w grupie CZP z powodu zaburzeń kardiologicznych, co uznane zostało za niezwiązane z leczeniem.

W grupie CZP stwierdzano więcej zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem niż w grupie PLC (24,6% vs 18,4%). Ogólnie, większość zdarzeń niepożądanych miała nasilenie łagodne lub umiarkowane.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi niezwiązanymi z infekcjami były ból głowy, nadciśnienie oraz hematuria i podwyższenie poziomu enzymów wątrobowych. Ból głowy był częściej stwierdzany u pacjentów z grupy CZP, podobnie jak nadciśnienie (odpowiednio 3,6% vs 0,8% w grupie PLC i 2,4% vs 1,6% w grupie PLC). Podobnie jak w badaniu RAPID1, raportowanie nadciśnienia pozostawiono do decyzji badacza. Publikacja podaje, że pojawiające się u pacjentów nadciśnienie w czasie trwania badania było związane ze stwierdzoną przed badaniem chorobą nadciśnieniową, miało charakter przejściowy i uznane zostało za niezwiązaną z leczeniem.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z infekcjami były infekcje układu moczowego, górnych dróg oddechowych oraz nosogardzieli i bakteriuria. W grupie CZP zapalenie górnych dróg oddechowych oraz nosogardzieli stwierdzano częściej w porównaniu z grupą PLC (odpowiednio 4,4% vs 1,6% i 3,2% vs 0,8%). Infekcje układu moczowego stwierdzane były w grupie CZP rzadziej niż w grupie PLC (4,4% vs 7,2%), bakterie raportowane były po równo w obu grupach (3,2%). Wśród ciężkich infekcji w grupie CZP podawanego w dawce 200mg co 2 tygodnie były po jednym przypadku: różyczki, rozsiaanej gruźlica, gruźlicy otrzewnowej, gruźlicy płucnej, nieżytu żołądka, problemów w gojeniu się ran pooperacyjnych w postaci infekcji, wrzodu zęba, sepsy w obrębie układu moczowego. Gruźlicę u pacjentów stosujących CZP w obu badanych dawkach stwierdzono w 5 przypadkach. Dwóch z nich w czasie screeningu wykazało wynik PPD na poziomie 4-5 mm z normalnym obrazem RTG klatki piersiowej, jeden pacjent miał PPD na poziomie 6 mm oraz zmiany w RTG klatki piersiowej w momencie wejścia do badania. Ekspozycja na CZP do momentu rozwinięcia objawów gruźlicy wynosiła od 58 do 169 dni. W 4 przypadkach pacjenci zostali wykluczeni z badania i otrzymali leczenie przeciwgruźlicze, jeden pacjent kontynuował leczenie CZP (pacjenci ci pochodzili z Rosji, Łotwy i Rosji, publikacja nie podaje, którzy przyjmowali CZP w dawce 200mg co 2 tygodnie, a którzy w dawce 400mg co 2 tygodnie).

Złośliwe zmiany nowotworowe stwierdzono u 1 osoby stosującej PLC (rak pęcherza) oraz u 1 stosującej CZP (rak jądra).

Przeciwciała anti-CZP stwierdzono u 5,1% osób. U jednego pacjenta z grupy CZP stwierdzono toczek rumieniowaty w postaci wysypki. Reakcje w miejscu podania stwierdzono u 1,2%, a ból w miejscu podania u 0% pacjentów stosujących CZP (brak danych na temat odsetka osób z grupy PLC).

Dodatkowo, w celu poszerzenia informacji na temat profilu bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji, analitycy AOTM skorzystali z danych przedstawionych w raporcie EPAR Cimzia. W publikacji tej zawarte są dane ze wszystkich badań prowadzonych na potrzeby rejestracji leku, a więc też tych, co do których nie było konieczności włączenia do przeglądu systematycznego przez wnioskodawcę, ponieważ były to badania II fazy lub oceniające inną niż ostatecznie zarejestrowaną dawkę CZP (400mg co 2 lub co 4 tygodnie). Jakkolwiek, możliwe było przynajmniej częściowe wyekstrahowanie z raportu EPAR Cimzia danych dotyczących ocenianej dawki CZP. W pozostałych przypadkach informacje podane są łącznie dla wszystkich badań bez możliwości ich rozdzielenia, jednakże zostały przedstawione poniżej ze względu na fakt, że są szersze niż te pochodzące z publikacji Keystone 2008 i Smolen 2009 (donoszą o innych zdarzeniach niepożądanych), a także ze względu na fakt, że w odniesieniu do leku biologicznego pewne efekty uboczne mogą zależeć nie tylko od zaaplikowanej dawki.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w raporcie EPAR Cimzia, ogólnie 2367 pacjentów cierpiących na RZS otrzymało przynajmniej jedną dawkę CZP w czasie badań przedrejestracyjnych, przy czym dawkę 200mg co 2 tygodnie dostało 640 pacjentów (513 pacjentów otrzymało dawkę 400mg co 4 tygodnie). W większości przypadków pacjenci otrzymywali leczenie do 24 miesięcy, 145 otrzymywało CZP powyżej 48 miesięcy. W badaniach kontrolowanych placebo pacjenci stosujący CZP mieli ok. 4-krotnie dłuższą ekspozycję na lek w porównaniu z grupą PLC (957 vs 225 pacjento-lat). Ekspozycja w badaniach otwartych w połączeniu z badaniami kontrolowanymi placebo (zaślepionych) wynosiła 4065 pacjento-lat w porównaniu z 957 pacjento-lat dla badań tylko kontrolowanych placebo. Z powodu dużego odsetka pacjentów z grupy PLC, którzy wychodzili z badania RAPID1 i RAPID2 po 16 tygodniu z powodu braku skuteczności, tylko 50 z 647 pacjentów było eksponowanych na PLC powyżej 6 miesięcy, co stanowi ograniczenie interpretacyjne danych dotyczących bezpieczeństwa.

Ogólnie, w grupie CZP stwierdzano częściej zdarzenia niepożądane ogółem i ciężkie zdarzenia niepożądane w porównaniu z grupą PLC, co jest zgodne z danymi przedstawionymi w publikacji Keystone 2008 i Smolen 2009. Ponadto, w badaniach otwartych, jak donosi raport EPAR Cimzia, w czasie ich trwania proporcja pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych ogółem i ciężkich zdarzeń niepożądanych była większa niż w czasie trwania badań kontrolowanych placebo. Najczęściej w grupie CZP stwierdzano infekcje i zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, typowe dla I TNFalfa.

Ponadto, EPAR Cimzia przedstawia zapisy Planu Zarządzania Ryzykiem zawierającym Plan Minimalizacji Ryzyka, zatem działania, jakie podmiot odpowiedzialny dla leku Cimzia musi wdrożyć w momencie wprowadzenia go na rynek w celu minimalizacji ryzyka wystąpienia pewnych zagrożeń związanych z bezpieczeństwem stosowania CZP. Do tych działań należy m.in. prowadzenie programu edukacyjnego dla personelu medycznego i pacjentów na temat ryzyka wystąpienia infekcji (określone jako istotne zidentyfikowane ryzyko), w tym ciężkich infekcji oportunistycznych, nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków, zastoinowej niewydolności serca i zdarzeń niedokrwienych, zaburzeń demielinizacyjnych, anemii aplastycznej, pancytopenii, neutropenii, trombocytopenii, leukopenii, ciężkich krwawień, tocznia i zespołów toczniopodobnych, reaktywacji WZW typu B (określone jako istotne potencjalne ryzyko).

EPAR Cimzia podsumowuje, że profil bezpieczeństwa CZP jest zbliżony do tego dla innych I TNFalfa. Infekcje, włączając przypadki infekcji ciężkich i oportunistycznych, były najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi/ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi. Częstość występowania gruźlicy u pacjentów stosujących CZP wydaje się być wysoka, jednak osoby rekrutowane do badań często pochodziły z krajów podwyższonego ryzyka i wykazywały pozytywny test PPD w czasie wejścia do badania. Ponadto, w odniesieniu do wzrostu częstości występowania nowotworów złośliwych, jest to również ryzyko typowe dla I TNFalfa. Jakkolwiek, aby w pełni ocenić ryzyko, konieczne są dane z dłuższego okresu obserwacji. Stwierdzono także nieznacznie wyższy odsetek patologicznych krwawień w obrębie macicy u osób stosujących CZP (EPAR Cimzia).

Ostatecznie, Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia ustalona w oparciu o wyniki wszystkich badań prowadzonych nad lekiem stwierdza, że do częstych działań niepożądanych tego leku należą: zakażenia bakteryjne, wirusowe, zaburzenia przebiegające z eozynofilią, leukopenia, ból głowy, zaburzenia czucia, nadciśnienie tętnicze, nudności, zapalenie wątroby, wysypka, gorączka, ból, osłabienie, świąd, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ChPL Cimzia).

### 3.3.4. Porównania pośrednie – CZP vs ADA, CZP vs INF, CZP vs ETN

W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących CZP z ADA, ETN oraz INF, wnioskodawca zdecydował się na przeprowadzenie porównań pośrednich poprzez wspólny, wykorzystywany w badaniach nad nimi, komparator – placebo.

Najpierw wnioskodawca wyszukał badania kliniczne nad ADA, ETN oraz INF, które potencjalnie mogłyby być włączone do porównań pośrednich. W AW przedstawił analizę skuteczności i bezpieczeństwa dla każdego z nich w ten sposób, że dokonana została analiza każdego z badań oddzielnie, a następnie, dla najdłuższych okresów obserwacji, przeprowadzono metaanalizę wyników. Ze względu na fakt, że wskazane dla CZP komparatory są obecnie refundowane w Polsce, analiza ich skuteczności i bezpieczeństwa nie została poddana przez analityków AOTM gruntownej weryfikacji – celem niniejszej AWA jest bowiem ocena efektywności klinicznej CZP. Oceniono natomiast prawidłowość wykonanych porównań pośrednich między CZP a ADA, INF oraz ETN, aby móc wnioskować o ewentualnej przewadze jednej technologii nad inną lub o braku takiej przewagi.

Porównanie pośrednie w sposób ilościowy wnioskodawca przeprowadził wyłącznie dla tych badań, w przypadku których badania były homogenne pod względem: interwencji, okresu obserwacji i definicji punktu końcowego.

W odniesieniu do interwencji, wykorzystano badania, w których badany produkt leczniczy oraz PLC podawane były z MTX, wykluczono zatem badania oceniające monoterapię I TNFalfa lub skojarzenie go z inną niż MTX substancją. Jest to uzasadnione z względu na fakt, że tak był oceniany w badaniach CZP (CZP+MTX vs PLC+MTX). Wybór okresu obserwacji oraz definicji punktów końcowych jako kryteriów oceny zasadności włączenia badań do porównań pośrednich jest również uzasadniony – w badaniach nad CZP skuteczność oceniano w konkretnych odstępach czasowych, punkty końcowe były też ściśle zdefiniowane w oparciu o oficjalnie przyjęte, międzynarodowe skale/kryteria oceny choroby oraz skuteczności leczenia.

Ostatecznie, wnioskodawca do porównań pośrednich włączył wyniki 14 prac, w których badane leki były podawane w skojarzeniu z metotreksatem, w tym dla:

- certolizumabu (RAPID1 2008, RAPID2 2009)
- adalimumabu (ARMADA 2003, Keystone 2004, Kim 2007, Chen 2009),
- etanerceptu (Weinblatt 1999, Lan 2004, TEMPO 2004),
- infliksimabu (ATTRACT 1999, Abe 2006, START 2006, Zhang 2006, ATTEST 2008)

W analizie porównawczej wnioskodawca uwzględnił wyniki dla następujących punktów końcowych:

- odpowiedź ACR20,

- odpowiedź ACR50,
- odpowiedź ACR70,
- remisja choroby wg DAS28 (DAS28 <2,6),
- zmiana wskaźnika DAS28 (względna / bezwzględna),
- klinicznie istotna poprawa wg HAQ-DI (co najmniej o 0,22 punkty),
- zmiana stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI (względna / bezwzględna),
- wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych,
- działania niepożądane ogółem,
- ciężkie działania niepożądane,
- infekcje,
- ciężkie infekcje.

Nie przeprowadził analizy porównawczej w odniesieniu do wycofania z badania z powodu braku skuteczności, ze względu na to, że w badaniu dla CZP zakładano obligatoryjne wycofanie z badania pacjentów, którzy nie uzyskali ACR20 w dwóch kolejnych pomiarach dokonywanych po 12 oraz po 14 tygodniach terapii. Nie odnaleziono informacji pozwalających na stwierdzenie, że w badaniach dla komparatorów dokonywano analogicznej, zaplanowanej protokołem weryfikacji odpowiedzi na leczenie, której brak stanowił podstawę do wykluczenia pacjenta z udziału w dalszej części badania. Biorąc jednak pod uwagę zdecydowanie wyższe ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego w grupach kontrolnych badań dla CZP niż w grupach kontrolnych badań dla pozostałych leków, wydaje się że pod tym względem badania dla CZP odróżniały się od badań dla pozostałych leków. Ponieważ wycofanie z badania z powodu braku skuteczności wpływa również wycofanie z badania ogółem, tego punktu końcowego także nie brano pod uwagę przy przeprowadzaniu porównania pośredniego.

Pozostałe punkty końcowe analizy skuteczności i bezpieczeństwa nie zostały uwzględnione przez wnioskodawcę w porównaniu pośrednim z uwagi na niską częstość występowania zdarzeń w badaniach (zgony, nowotwory złośliwe) lub fakt, iż stanowią one element składowy włączonych do analizy punktów końcowych (TJC, SJC, PGA). Do porównania pośredniego nie włączono również wyników dotyczących zmian radiologicznych mierzonych w skali Sharp lub zmodyfikowanej skali Sharp, gdyż istnieją duże różnice między badaniami w sposobie ich pomiaru, co przy porównaniu pośrednim niosłoby ze sobą ryzyko uzyskania niewiarygodnych i trudnych do interpretacji wyników.

Porównanie pośrednie dla jakości życia mierzonej kwestionariuszem SF-36 (komponenty PCS i MCS) wg wnioskodawcy nie było możliwe, ponieważ we włączonych do porównania pośredniego badaniach dla adalimumabu i etanerceptu nie analizowano tego punktu końcowego, natomiast w badaniach dla infliksimabu jakość życia oceniano w innym okresie obserwacji niż w pracach dotyczących certolizumabu pegol lub wyniki dla tego punktu końcowego podano jako względną zmianę parametru podczas, gdy w badaniach dla certolizumabu pegol przedstawiono bezwzględną zmianę wyniku mierzonego kwestionariuszem SF-36.

Wiarygodność porównania pośredniego wymaga określenia, czy ryzyko w grupach referencyjnych (w grupie placebo) nie różni się zbyt wiele między porównywanymi interwencjami. Nie ma jednoznacznych kryteriów pozwalających określić, jaka może być różnica w ryzyku wyjściowym, aby wyniki porównania można było uznać za wiarygodne. W związku z tym analizę wnioskodawca przeprowadził w sposób jakościowy, wskazując, która grupa może być faworyzowana na skutek różnic między ryzykiem w grupach placebo. W przypadku punktów końcowych negatywnych (punkty końcowe analizy bezpieczeństwa) faworyzowana może być ta interwencja, dla której ryzyko wyjściowe jest wyższe.

Przeprowadzono porównania pośredniego CZP z innymi antagonistami TNF dla wszystkich punktów końcowych wymienionych powyżej, dla których w badaniach klinicznych dotyczących CZP dostępne były wyniki po 3, 6 lub 12 miesiącach okresu obserwacji.

Oceniając zasadność prowadzenia porównań pośrednich przez wnioskodawcę, analitycy AOTM ocenili, czy włączone badania nad ADA, INF oraz ETN oceniały substancję w dawce i schemacie dawkowania zgodnym z ChPL oraz Programem Terapeutycznym obejmującym ADA, INF oraz ETN. Następnie oceniono, czy badania nad ADA, INF oraz ETN oceniały populacje podobne do populacji ocenianych w ramach badań nad CZP i czy ich charakterystyka tych badań była podobna do charakterystyki badań nad CZP. W analizie wnioskodawcy brak było ocen tego typu.

## 1. Adalimumab vs Certolizumab Pegol

Zgodnie z aktualnym ChPL dla ADA, zalecana dawka produktu leczniczego dla dorosłych chorych na RZS wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym. W czasie leczenia produktem Humira należy kontynuować podawanie metotreksatu. W czasie leczenia

produktem Humira można kontynuować podawanie glikokortykosteroidów, salicylanów, niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub leków przeciwbólowych. W przypadku monoterapii u niektórych pacjentów, u których wystąpi zmniejszenie odpowiedzi na leczenie, może być korzystne zwiększenie intensywności dawkowania adalimumabu do 40 mg raz w tygodniu.

Takie samo dawkowanie wskazane jest w obecnie funkcjonującym Programie Lekowym dla ADA.

Aby przeprowadzić porównanie pośrednie z CZP, wnioskodawca włączył 4 badania kliniczne nad tą substancją (ADA w terapii dodanej do metotreksatu): ARMADA 2003, Keystone 2004, Kim 2007 i Chen 2009. Wspólną grupą referencyjną było placebo dodane do metotreksatu. Tabela poniżej przedstawia charakterystykę tych badań oraz populacji włączonych.

Tabela 32. Charakterystyka badań nad ADA włączonych przez wnioskodawcę do porównania pośredniego z CZP.

ID badania	Metodyka	Interwencje	Populacja		Punkty końcowe
<b>ARMADA 2003</b>	<p>Superiority Badanie zaprojektowane w celu wykazania różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami na poziomie 35% w odpowiedzi ACR20 (moc testu 90%, test dwustronny z przedziałem ufności 95%)</p> <p>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójne zaślepione badanie z analizą mITT</p>	<p>ADA 40 mg s.c. EOW + MTX vs PLC + MTX</p> <p>ADA N=67 PLC N=62</p> <p>Obserwacja: 24 tygodnie</p>	<p><u>Charakterystyka populacji ADA:</u></p> <p>- wiek – średnia 57,2 lat (SD: 11,4)</p> <p>- Czas od rozpoznania RZS – średnia w latach: <b>12,2</b> (SD: 11,1)</p> <p>- RF (+): 269,3 (390,0)</p> <p>- średnia liczba DMARD: <b>2,9</b></p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>RZS zdiagnozowane wg zrewidowanych kryteriów ACR z 1987 r.;</li> <li>wcześniejsza nieskuteczna terapia <math>\geq 1</math>, ale <math>\leq 4</math> DMARD (nie licząc MTX);</li> <li>aktywna postać choroby zdefiniowana jako TCJ <math>\geq 9</math> i SJC <math>\geq 6</math>;</li> <li>terapia MTX od <math>\geq 6</math> mies. oraz co najmniej w okresie 4 tyg. przed badaniem przyjmowanie stabilnej dawki MTX (12,5 - 25 mg albo 10 mg w przypadku nietolerancji wyższych dawek).</li> </ol> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>standardowe kryteria wykluczenia stosowane w badaniach klinicznych dotyczących leków biologicznych w terapii RZS;</li> <li>terapia anty-CD4 lub antagonistami TNF w przeszłości;</li> <li>aktywna listerioza lub mykobakterioza w wywiadzie;</li> <li>infekcja wymagająca hospitalizacji lub leczenia antybiotykami i.v. w okresie 30 dni lub p.o. w okresie 14 dni przed skringiem.</li> </ol> <p>Pacjenci mogli stosować stabilne dawki salicylanów, NSAID, doustnych GKS (w dawce maksymalnej równoważnej 10mg/dobę prednizonu). Dozwolone było również przyjmowanie kwasu foliowego, leucovorinu i leków przeciwbólowych (&gt;12 godz. przed wizytą) z wyjątkiem silnych opiatów tj. morfina, hydromorfon, metadon).</p> <p>Pacjenci przyjmowali MTX w dawce 12,5 - 20 mg/tydz. lub 10 mg/tydz. w przypadku nietolerancji wyższych dawek (dawka taka jak przed włączeniem do badania).</p>	<p><u>Charakterystyka populacji PLC:</u></p> <p>- wiek – średnia 56,0 lat (SD: 10,8)</p> <p>- Czas od rozpoznania RZS – średnia w latach: <b>11,1</b> (SD: 8,0)</p> <p>- RF (+): 321,2 (518,2)</p> <p>- średnia liczba DMARD: <b>3,0</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ACR20 (I-rz. PK), ACR50 oraz ACR70 (II-rz. PK),</li> <li>HAQ,</li> <li>liczba opuchniętych i tkliwych stawów,</li> <li>ocena bólu reumatycznego przez pacjenta,</li> <li>PGA,</li> <li>SF-36,</li> <li>FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy),</li> <li>poziom CRP,</li> <li>markery uszkodzenia szpiku (pro-MMP-1 i pro-MMP-3)</li> <li>AEs, SAEs</li> </ul>
<b>Keystone 2004</b>	<p>Superiority Badanie zaprojektowane w celu wykazania różnic pomiędzy</p>	<p>ADA 40 mg s.c. EOW + MTX vs PLC + MTX</p> <p>ADA N=207 PLC N=200</p>	<p><u>Charakterystyka populacji ADA:</u></p> <p>- wiek – średnia 56,1 lat (SD: 13,5)</p> <p>- Czas od rozpoznania RZS – średnia w latach: <b>11,0</b> (SD: 9,2)</p> <p>- RF (+): 82</p> <p>- średnia liczba DMARD: <b>2,4</b></p>	<p><u>Charakterystyka populacji PLC:</u></p> <p>- wiek – średnia 56,1 lat (SD: 12,0)</p> <p>- Czas od rozpoznania RZS – średnia w latach: <b>10,9</b> (SD: 8,8)</p> <p>- RF (+): 90</p> <p>- średnia liczba DMARD: <b>2,4</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ACR20 (I-rzędowy PK), ACR50, ACR70</li> <li>mTSS,</li> <li>HAQ,</li> <li>SF-36.</li> </ul>



	<p>ocenianymi interwencjami na poziomie <math>\geq 20\%</math> w odpowiedzi ACR20 (moc testu 95%, test dwustronny z przedziałem ufności 95%)</p> <p>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójne zaślepione badanie z analizą mITT</p>	<p>Obserwacja: 52 tygodnie</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>RZS zdiagnozowane wg zrewidowanych kryteriów ACR z 1987 r.;</li> <li>aktywna postać choroby zdefiniowana jako TCJ <math>\geq 9</math>, SJC <math>\geq 6</math>, CRP <math>&gt;1</math> mg/dl oraz dodatni RF lub <math>\geq 1</math> staw ręki lub stopy z nadżerką stwierdzoną w badaniu radiograficznym;</li> <li>terapia MTX <math>\geq 3</math> mies. oraz <math>\geq 4</math> tyg. przed badaniem przyjmowanie stabilnej dawki MTX (12,5–25 mg/tydz. albo <math>\geq 10</math> mg/tydz. w przypadku nietolerancji wyższych dawek);</li> <li>niewłaściwa odpowiedź na leczenie MTX.</li> </ol> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsza terapia anty-CD4 lub antagonistą TNF;</li> <li>zapalenie stawów innego pochodzenia niż RZS w wywiadzie;</li> <li>listerioza lub mykobakterioza w wywiadzie;</li> <li>chłoniak, białaczka lub inny nowotwór z wyj. raka skóry w okresie 5 lat przed badaniem;</li> <li>infekcja wymagająca hospitalizacji lub leczenia antybiotykami i.v. w okresie 30 dni lub p.o. w okresie 14 dni przed skriningiem;</li> <li>jakiegokolwiek niekontrolowane choroby współtowarzyszące;</li> <li>ciąża lub karmienie piersią.</li> </ol> <p>Pacjenci mogli stosować stabilne dawki NSAID i doustnych GKS (w dawce maksymalnej równoważnej 10 mg/dobę prednizonu). W przypadku braku skuteczności leczenia chorzy stosowali dodatkowo DMARD. Jedna dostawowa iniekcja GKS dozwolona była między 1-16 tyg. badania i dwie iniekcje między 24-44 tyg. badania.</p> <p>Pacjenci przerywali stosowanie terapii DMARD (innymi niż MTX) <math>\geq 28</math> dni przed badaniem.</p> <p>Pacjenci przyjmowali w trakcie badania MTX w dawce 12,5 - 20 mg/tydz. lub 10 mg/tydz. w przypadku nietolerancji wyższych dawek</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AEs, SAEs</li> </ul>
<p><b>Kim 2007</b></p>	<p>Superiority Badanie zaprojektowane w celu wykazania różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami na poziomie 29% w odpowiedzi ACR20 (moc testu 80%, test dwustronny z przedziałem ufności 95%)</p> <p>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójne zaślepione badanie z analizą mITT</p>	<p>ADA 40 mg s.c. EOW + MTX vs PLC + MTX ADA N=65 PLC N=63</p> <p>Obserwacja: 24 tygodnie</p>	<p><u>Charakterystyka populacji ADA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek – średnia 48,5 lat (SD: 10,21)</li> <li>- Czas od rozpoznania RZS – średnia w latach: 6,8 (SD: 4,2)</li> <li>- RF (+):77</li> <li>- średnia liczba DMARD: bd</li> </ul> <p><u>Charakterystyka populacji PLC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek – średnia 49,8 lat (SD: 10,5)</li> <li>- Czas od rozpoznania RZS – średnia w latach: 6,9 (SD: 4,5)</li> <li>- RF (+): 83</li> <li>- średnia liczba DMARD: bd</li> </ul> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li><b>Koreańczycy</b> z aktywnym RZS zdiagnozowanym wg kryteriów ACR;</li> <li>TJC <math>\geq 9</math> i SJC <math>\geq 6</math>;</li> <li>przyjmowanie <math>\geq 1</math> DMARD innego niż MTX, ale brak skuteczności <math>\leq 4</math> standardowo stosowanych DMARD innych niż MTX;</li> <li>przyjmowanie MTX przez <math>\geq 6</math> mies. w stałej dawce przez okres <math>\geq 4</math> tyg. przed badaniem.</li> </ol> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>ostre choroby zapalne stawów inne niż RZS, listeria lub gruźlica;</li> <li>pozytywny wynik testu na przeciwciała HIV, WZW B lub WZW C;</li> <li>zwapniały ziarniak i/lub zwłóknienie opłucnej na RTG.</li> </ol> <p>Pacjenci, którzy przyjmowali DMARD, zostali poddani 4-tyg. okresowi wash-out przed podaniem badanego leku (z wyj. MTX). Od 18 tyg. pacjenci, którzy nie osiągnęli odpowiedzi na leczenie mogli przerwać podwójnie zaślepiony etap badania i przejść do etapu niezaślepionego z ADA w dawce 40 mg EOW.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ACR20 (I-rz. PK), ACR50 oraz ACR70 (II-rz. PK)</li> <li>• KHAQ (Korean-HAQ),</li> <li>• sztywność poranna,</li> <li>• liczba opuchniętych i tkliwych stawów</li> <li>• PGA,</li> <li>• ocena bólu przez pacjenta</li> <li>• DAS28,</li> <li>• CRP</li> <li>• AEs, SAEs</li> </ul>

Chen 2009	Bd  Jednoośrodkowe, randomizowane, podwójne zaślepienie badanie z analizą mITT	ADA 40 mg s.c. EOW + MTX vs PLC + MTX  ADA N=35 PLC N=12	<u>Charakterystyka populacji ADA:</u> - wiek – mediana lat 53,0 (29,0-75,0) - Czas od rozpoznania RZS – mediana w latach: 6,2 (0,3-19,1) - RF (+):86 - średnia liczba DMARD: bd	<u>Charakterystyka populacji PLC:</u> - wiek – mediana lat 53,0 (35,0-73,0) - Czas od rozpoznania RZS – mediana w latach: <b>8,3</b> (1,3-15,6) - RF (+):92 - średnia liczba DMARD: bd	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ACR20 (I-rzędowy PK), ACR50, ACR70</li> <li>• liczba opuchniętych i tkliwych stawów,</li> <li>• sztywność poranna</li> <li>• PGA,</li> <li>• HAQ</li> <li>• ocena stopnia bólu na skali VAS</li> <li>• AEs, wynik badań laboratoryjnych (biochemicznych, hematologicznych, CRP, badanie moczu).</li> </ul>
		Obserwacja: 12 tygodni	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) RZS zdiagnozowane wg zrewidowanych kryteriów ACR z 1987 r. i trwające >1 rok; 2) aktywna postać choroby (TCJ >9 i SJC >6 przez co najmniej 3 mies.); 3) stosowanie MTX w stabilnej dawce 10-15 mg/tydz. i okres washout dla innych DMARD $\geq$ 4 tyg. przed badaniem; 4) mieszkańcy <b>Tajwanu</b> .  <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) przyjmowanie antagonistów TNF, leków a kilujących takich jak chlorambucyl lub cyklofosfamid, leków biologicznych będących w trakcie badań klinicznych (włączając przeciwciała anti-CD4), przyjmowanie w okresie 30 dni innych leków będących w trakcie badań klinicznych lub żywych szczepionek w okresie 3 mies. przed badaniem; 2) klinicznie aktywna gruźlica lub wyniki badań RTG świadczące o przebytej gruźlicy płuc; 3) zaburzenia funkcjonowania nerek (stężenie kreatyniny w osoczu >1,5 mg/dl); wątroby (ALT, AST >2 x górnej granicy normy); 4) wyniki badań laboratoryjnych: poziom bilirubiny >3 mg/dl, Hb <9,5 mg/dl dla mężczyzn i <9,0 mg/dl dla kobiet, PLT <150 000/mm <sup>3</sup> , WBC <3000 komórek/mm <sup>3</sup> ; 5) kobiety w ciąży i kobiety karmiące; 5) nadużywanie alkoholu lub narkotyków w wywiadzie; 6) pozytywny wynik testu na przeciwciała HIV, WZW B lub WZW C; 7) choroba kolagenowo-naczyniowa w wywiadzie; 8) demielinizacyjna choroba centralnego systemu nerwowego występująca w przeszłości lub niedawno rozwinięta; 9) istotne klinicznie choroby w tym niewyrównana zastoinowa niewydolność serca, ciężki zawał serca w okresie ostatniego roku, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, słabo kontrolowana cukrzyca, przewlekła lub aktywna infekcja, stan zdrowia pacjenta, który wg opinii lekarza, może powodować, iż udział pacjenta w badaniu będzie dla niego niekorzystny.  Pacjenci w trakcie badania nie mogli przyjmować: HDCH, SSZ, azatiopryny, cyklofosfamidu, minocykliny, mykofenolanu mofetylu, innych leków DMARD lub innych leków będących w trakcie badań klinicznych. NSAID, doustne GKS, MTX i aspiryna były dozwolone pod warunkiem, iż dawka ich była stabilna. Pacjenci kontynuowali przyjmowanie MTX w dawce takiej jak przed badaniem. Wszyscy pacjenci przeszli 4 tyg. okres washout. Wszyscy pacjenci otrzymali skórną próbę tuberkulinową, jeżeli wynik był pozytywny pacjenci otrzymywali profilaktycznie izoniazyd w dawce 300 mg/dzień 4 tyg. przed rozpoczęciem badania.		

Jak widać powyżej, we wszystkich badaniach oceniano ADA w dawce zarejestrowanej i stosowanej zgodnie z Programem Lekowym funkcjonującym w Polsce. Poniżej przedstawione są najistotniejsze różnice między badaniami nad CZP a badaniami nad ADA.

Co do metodyki badań, wszystkie oprócz jednego – Chen 2009, były wieloośrodkowe, randomizowane i podwójnie zaślepienie, typu superiority, jak badania nad CZP. We wszystkich wskazano, że pacjenci wcześniej nie mogli przyjmować I TNFalfa, podobnie jak w badaniach nad CZP, za wyjątkiem jednego badania – Kim 2007, gdzie brak jest takiej informacji. W badaniu Chen 2009 nie podano sposobu prowadzenia badania, wiadomo, że było to badanie jednoośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie. Badanie nad ADA zaprojektowane zostały w celu wykazania różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w odsetku osób uzyskujących ACR20, podobnie jak badania nad CZP, ale na innym niekiedy poziomie: w badaniu ARMADA 2003 oraz Kim 2007 odpowiednio 35% oraz powyżej 29% (w badaniu Keystone 2004 -  $\geq 20\%$ , w badaniu Chen 2009 nie podano informacji na ten temat), moc testu też się różniła w stosunku do tej z badań nad CZP i wynosiła w badaniu Kim 2007 80% oraz 95% w badaniu Keystone 2004 (w badaniu ARMADA 2003 – 90%, w badaniu Chen 2009 nie podano informacji na ten temat) – badania nad CZP zaprojektowane zostały w celu wykazania różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami na poziomie 20% w odpowiedzi ACR20, moc testu określono na 90%.

W odniesieniu do ocenianych populacji, widoczna jest różnica w długości trwania choroby w dwóch badaniach nad ADA w porównaniu do badań nad CZP: w badaniach ARMADA 2003 oraz Keystone 2004 średni czas trwania choroby wynosił ok. 11 lat, natomiast w badaniach nad CZP – ok. 6 lat. Zatem badania ARMADA 2003 oraz Keystone 2004 obejmowały pacjentów z ok. 2-krotnie dłuższym czasem trwania choroby, co mogło rzutować na skuteczność jej leczenia w takim kierunku, że leczenie za pomocą ADA w populacji badania ARMADA 2003 oraz Keystone 2004 mogło być mniej skuteczne niż w populacji takiej, jaka była włączona do badań nad CZP (dłuższy czas trwania choroby zwiększa destrukcję stawów i pogarsza ogólny stan zdrowia pacjenta, wdrożenie leczenia w takiej sytuacji nową substancją przynosi zazwyczaj gorsze efekty niż gdyby leczenie to wdrożyć wcześniej).

Co do liczby wcześniej przyjmowanych DMARD, w badaniu ARMADA 2003 było ich średnio do 3, natomiast w badaniu Keystone 2004 – do 2,4 na osobę. W badaniach nad CZP średnio pacjenci przyjmowali do 1,4 wcześniejszych DMARD nie uwzględniając MTX. W badaniach ARMADA 2003 oraz Keystone 2004 nie podano, czy wskazane liczby odnoszą się do wszystkich możliwych DMARD, w tym MTX, czy do wszystkich oprócz MTX, ale nawet po dodaniu MTX do średniej liczby DMARD w badaniach nad CZP wartość 2,4 jest mniejsza niż w badaniu ARMADA 2004. Zatem w badaniu tym pacjenci wykazywali prawdopodobnie większą oporność na wcześniejsze przed biologicznym leczenie, co również może rzutować na skuteczność podawania ADA (gorsze wyniki niż gdyby podać lek pacjentom mniej opornym).

Zauważyć przy tym należy, że badanie Keystone 2004 obejmowało największą populację chorych (ok. 200 osób w każdym ramieniu), więc jego wyniki najprawdopodobniej dominują nad wynikami innych badań, m.in. Chen 2009, gdzie długość trwania choroby pacjentów była dość zbliżona do tej z badań nad CZP, chociaż nie w przypadku populacji stosującej placebo (tam wynosiła ok. 8,3 roku). Jak wskazuje analiza przeprowadzona przez wnioskodawcę, badanie Keystone 2004 najczęściej włączane było do porównań pośrednich, a w odniesieniu do porównań dla ACR20, ACR50 oraz ACR70 – było jedynym badaniem, jakie porównywane było z badaniami nad CZP.

Ponadto, w badaniu Kim 2007 oraz Chen 2009 badani byli odpowiednio tylko Koreańczycy i Tajwańczycy, badania nad CZP były prowadzone w znacznej mierze na populacji europejskiej i ze Stanów Zjednoczonych (zatem prawdopodobnie w większej liczbie były to osoby rasy kaukaskiej).

Badanie Chen 2009 nie wskazywało na typ testowanej hipotezy badawczej ani na cel, jaki miało (jakie różnice między interwencjami porównywanymi miało wykazać i na jakim poziomie).

Wszystkie badania oprócz Keystone 2004 oceniało stosunkowo małą populację chorych – po ok. 65 osób w każdej grupie w badaniach ARMADA 2003 oraz Kim 2007, a w badaniu Chen 2009 bardzo małą – 35 osób w grupie ADA i 12 w grupie PLC.

Wobec powyższego, do wyników porównań pośrednich CZP vs ADA wykonanych przez wnioskodawcę należy podchodzić z ostrożnością – w stosunku do badań nad CZP badania nad ADA były dość niejednorodne, jeśli chodzi o sposób ich prowadzenia, a przede wszystkim populację badaną – pacjenci w części badań nad ADA o wiele dłużej chorowali na RZS przed rekrutacją. W odniesieniu do tego ostatniego, zachodzi ryzyko przeszacowania wyników porównania na korzyść CZP.

Wyniki porównań pośrednich CZP vs ADA wg wnioskodawcy są następujące:

- **ACR20** – stwierdzono, że szansa uzyskania odpowiedzi ACR20 w grupie CZP była istotnie statystycznie wyższa niż w grupie ADA po 3 miesiącach obserwacji (OR = 2,05 [1,28; 3,28]), natomiast po 6 i 12 miesięcy obserwacji nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między interwencjami (odpowiednio: OR = 2,17 [0,98; 4,78]; OR = 1,66 [0,89; 3,10]). Wyjściowe prawdopodobieństwo (w grupach referencyjnych) uzyskania odpowiedzi ACR20 po 3, 6 i 12 miesiącach obserwacji było wyższe w pracach dotyczących ADA niż w badaniach dla CZP;

- **ACR50** – nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy CZP a ADA w żadnym z trzech analizowanych okresów obserwacji (OR = 1,71 [0,88; 3,33]; OR = 1,34 [0,70; 2,56]; i OR = 1,13 [0,51; 2,48] odpowiednio dla 3, 6 i 12 miesięcy). Wyjściowe prawdopodobieństwo (w grupach referencyjnych) uzyskania odpowiedzi ACR50 w badaniach dotyczących ADA było nieco wyższe niż w pracach dla CZP;
- **ACR70** – nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy CZP i ADA w żadnym z trzech analizowanych okresów obserwacji (OR = 2,86 [0,85; 9,66], OR = 1,61 [0,60; 4,33] i OR = 1,20 [0,40; 3,55] odpowiednio dla 3, 6 i 12 miesięcy). Wyjściowe prawdopodobieństwo (w grupach referencyjnych) uzyskania odpowiedzi ACR70 w badaniach dotyczących ADA było nieco wyższe niż w pracach dla CZP;
- **Bezwzględna zmiana stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI** – nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy CZP a ADA po 3 miesiącach (WMD = 0,08 [-0,33; 0,49], po 6 miesiącach (WMD = -0,05 [-0,17; 0,07]), ani po 12 miesiącach leczenia (WMD = -0,08 [-0,35; 0,19]);
- **Względna zmiana stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI** – nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy CZP i ADA (WMD=-5,18 [-20,12; 9,76]) dla analizowanego okresu obserwacji.
- **Wycofanie z badania z powodu działań niepożądanych** – nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy CZP a ADA odnośnie wycofania z badania z powodu działań niepożądanych zarówno dla okresu 6 miesięcy jak i dla 12 miesięcy obserwacji (odpowiednio: OR = 4,82 [0,69 [0,98; 33,84]; OR = 1,43 [0,34; 5,89]). Ryzyko w grupach referencyjnych w badaniach dotyczących CZP było niższe niż w badaniach dla ADA;
- **Zdarzenia niepożądane ogółem** – nie wykazano znamienych statystycznie różnic między CZP i ADA (OR = 0,98 [0,35; 2,75]) po 6 miesiącach. Ryzyko w grupach referencyjnych było niższe w badaniach dotyczących CZP niż w badaniach dotyczących ADA;
- **Ciężkie zdarzenia niepożądane** – dla 6 miesięcy obserwacji nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami (OR = 2,06 [0,42; 10,20]). Ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupach referencyjnych w badaniu dotyczącym CZP było niższe niż w pracy dla ADA;
- **Infekcje** – nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami zarówno dla 6 miesięcy jak również 12 miesięcy obserwacji (odpowiednio: OR = 1,35 [0,56; 3,27]; OR = 1,32 [0,52; 3,34]). Wyjściowe ryzyko infekcji w badaniu dla CZP było niższe niż w pracy dla ADA dla 6 miesięcy obserwacji, natomiast wyższe dla dłuższego (12 miesięcy) okresu obserwacji;
- **Ciężkie infekcje** – nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy CZP i ADA (OR = 0,38 [0,03; 4,73]) po 12 miesiącach obserwacji.

## 2. Etanercept vs Certolizumab Pegol

Zgodnie z aktualnym ChPL dla ETN, zalecana dawka produktu leczniczego dla dorosłych chorych na RZS wynosi 25 mg dwa razy w tygodniu. Takie samo dawkowanie wskazane jest w obecnie funkcjonującym Programie Lekowym dla ADA.

Aby przeprowadzić porównanie pośrednie z CZP, wnioskodawca włączył 3 badania kliniczne nad tą substancją (ETN w terapii dodanej do metotreksatu): Weinblatt 1999, Lan 2004 i TEMPO 2004. Wspólną grupą referencyjną było placebo dodane do MTX. Tabela poniżej przedstawia charakterystykę tych badań oraz populacji włączonych.

Tabela 33. Charakterystyka badań nad ETN włączonych przez wnioskodawcę do porównania pośredniego z CZP.

ID badania	Metodyka	Interwencje	Populacja		Punkty końcowe
<b>Weinblatt 1999</b>	Bd  Brak danych o tym, czy badanie było jedno czy wieloośrodkowe, badanie było randomizowane, podwójnie zaślepienie, z analizą ITT	ETN 25 mg BIW + MTX vs PLC + MTX  ETN N=59 PLC N=30  Obserwacja: 24 tygodnie  ETN 25 mg s.c. BIW + stała dawka MTX 15-25 mg (≥10 mg u pacjentów nietolerujących wyższej dawki) p.o. lub s.c.  PLC s.c. BIW + stała dawka MTX 15-25 mg (≥10 mg u pacjentów nie tolerujących wyższej dawki) p.o. lub s.c.	<u>Charakterystyka populacji ETN:</u> - wiek – średnia 48 lat - Czas od rozpoznania RZS – średnia w latach: <b>13</b> - RF (+): 90 - średnia liczba wcześniejszych DMARD: <b>2,7</b>	<u>Charakterystyka populacji PLC:</u> - wiek – średnia 53 lat - Czas od rozpoznania RZS – średnia w latach: <b>13</b> - RF (+): 84 - średnia liczba wcześniejszych DMARD: <b>2,8</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ACR20 (I-rzędowy PK w 24 tyg.)</li> <li>• ACR20 (w 12 tyg.), ACR50, ACR70</li> <li>• Liczba tkliwych i opuchniętych stawów</li> <li>• PGA (pacjenta i badacza)</li> <li>• Ocena bólu w skali VAS</li> <li>• Poranna sztywność stawów</li> <li>• HAQ-DI</li> <li>• ESR</li> <li>• CRP</li> <li>• AEs</li> <li>• Wycofanie z badania</li> </ul>
<b>Lan 2004</b>	Bd  Badanie jednośrodkowe, randomizowane,	ETN 25 mg BIW + MTX vs PLC + MTX  ETN N=29	<u>Charakterystyka populacji ETN:</u> - wiek – średnia 47,6 lat - Czas od rozpoznania RZS – bd - RF (+): bd - średnia liczba wcześniejszych DMARD: bd	<u>Charakterystyka populacji PLC:</u> - wiek – średnia 50,8lat - Czas od rozpoznania RZS – bd - RF (+): bd - średnia liczba wcześniejszych DMARD: bd	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liczba opuchniętych i tkliwych stawów(I-rzędowy PK)</li> <li>• II- rzędowe PK:</li> </ul>

	<p>podwójnie zaślepione, z analizą mITT</p>	<p>PLC N=29</p> <p>Obserwacja: 12 tygodni</p> <p>ETN 25 mg s.c. BIW + MTX w stałej dawce (12,5–20 mg OW)</p> <p>PLC s.c. BIW + MTX w stałej dawce (12,5–20 mg OW)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) RZS zdiagnozowane wg zrewidowanych kryteriów ACR z 1987 r.;</li> <li>2) RZS trwające &gt;1 rok;</li> <li>3) aktywna postać choroby zdefiniowana jako SJC &gt;6 i TJC &gt;6 przez <math>\geq 3</math> mies.;</li> <li>4) przyjmowanie MTX w stałej dawce 12,5–20 mg/tyg.;</li> <li>5) okres washout dla innych DMARD trwający <math>\geq 4</math> tyg.;</li> <li>6) mieszkańcy <b>Tajwanu</b>.</li> </ol> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) terapia antagonistą TNF, anti-CD4 lub DAB IL-2;</li> <li>2) przyjmowanie leków ocenianych w badaniach klinicznych lub leków biologicznych w okresie ostatnich 4 tyg.;</li> <li>3) stosowanie żywych szczepionek w okresie 3 mies. przed badaniem;</li> <li>4) przyjmowanie cyklofosfamid w ciągu 6 mies. przed badaniem;</li> <li>5) niewydolność nerek (stężenie kreatyniny w osoczu &gt;2 mg/dl) lub wątroby (ALT, AST &gt;1,2 x górna granica normy);</li> <li>6) Hb &lt;8,5 mg/dl, PLT &lt;125.000/cm<sup>3</sup> lub WBC &lt;3500/cm<sup>3</sup>;</li> <li>7) kobiety w ciąży i matki karmiące;</li> <li>8) nadużywanie alkoholu lub narkotyków w wywiadzie;</li> <li>9) WZW w ciągu ostatniego roku;</li> <li>10) inna współistniejąca choroba tkanki łącznej;</li> <li>11) inne istotne choroby towarzyszące m.in. zdekompensowana zastoinowa niewydolność serca, przebyty ciężki zawał serca w okresie 12 mies., stabilna lub niestabilna dusznica bolesna, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, słabo kontrolowana cukrzyca, przewlekła lub aktywna infekcja;</li> <li>12) pacjenci, dla których udział w badaniu, w opinii lekarza, mógłby być niekorzystny.</li> </ol> <p>Stosowanie NSAID, aspiryny i kortykosteroidów było dozwolone przez cały okres badania, jeżeli dawka była stała. Niedozwolone było stosowanie: HDCH, SSZ, złota, azatiopryny, cyklofosfamid, minocykliny, mykofenolanu mofetylu i innych DMARD oraz leków będących w trakcie badania.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PGA (pacjenta i badacza)</li> <li>• Czas trwania porannej sztywności stawu</li> <li>• Ocena bólu za pomocą skali VAS</li> <li>• HAQ-DI</li> <li>• CRP</li> <li>• ACR20, ACR50, ACR70</li> <li>• Badania fizyczne,</li> <li>• Analizy wyników badań diagnostycznych (hematologicznych, biochemicznych, CRP, badanie moczu)</li> <li>• Działania niepożądane</li> <li>• Wycofanie z badania</li> </ul>		
<p><b>TEMPO 2004</b></p>	<p>Badanie zaprojektowane w celu wykazania różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami na poziomie 4,5 U w ocenie ACR-N AUC (test dwustronny z <math>\alpha = 0,05</math> i założonym SD = 14; moc badania = 90%)</p> <p>Wieloośrodkowe badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, z analizą mITT</p>	<p>ETN 25 mg BIW + MTX vs PLC + MTX</p> <p>ETN N=231 PLC N=228</p> <p>Obserwacja: 104 tygodnie</p> <p>ETN 25 mg s.c. BIW + MTX 7,5–20 mg p.o. OW</p> <p>MTX 7,5–20 mg p.o. OW + PLC s.c. BIW</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="645 826 1240 954"> <p><u>Charakterystyka populacji ETN:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek – średnia 52,5 lat (SD: 12,4)</li> <li>- Czas od rozpoznania RZS – średnia w latach: 6,8 (SD: 5,4)</li> <li>- RF (+): 76</li> <li>- średnia liczba wcześniejszych DMARD: 2,3 (SD: 1,4)</li> </ul> </td> <td data-bbox="1240 826 1883 954"> <p><u>Charakterystyka populacji PLC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek – średnia 53,0 lat (SD: 12,8)</li> <li>- Czas od rozpoznania RZS – średnia w latach: 6,8 (SD: 5,5)</li> <li>- RF (+): 71</li> <li>- średnia liczba wcześniejszych DMARD: 2,3 (SD: 1,6)</li> </ul> </td> </tr> </table> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>2) RZS trwające od 6 mies. do 20 lat;</li> <li>3) RZS w stopniu I, II lub III wg kryteriów wydolności czynnościowej ACR;</li> <li>4) aktywna postać choroby, która rozwinęła się u dorosłych, zdefiniowana jako SJC <math>\geq 10</math> i TJC <math>\geq 12</math> oraz spełniająca <math>\geq 1</math> z kryteriów: OB <math>\geq 28</math> mm/godz., CRP <math>\geq 20</math> mg/l lub poranna sztywność stawów przez <math>\geq 45</math> minut;</li> <li>5) niesatysfakcjonująca odpowiedź na terapię <math>\geq 1</math> DMARD innym niż MTX;</li> <li>6) osoby wcześniej leczone MTX mogły być włączone do badania, o ile nie wystąpiły u nich klinicznie istotne efekty toksyczne lub brak odpowiedzi na leczenie i nie przyjmowali MTX w okresie 6 mies. przed badaniem.</li> </ol> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) terapia antagonistami TNF;</li> <li>2) terapia lekami immunosupresyjnymi w okresie 6 mies. przed badaniem;</li> <li>3) przyjmowanie leku ocenianego w badaniach klinicznych lub innego leku biologicznego w okresie 3 mies. przed badaniem;</li> <li>4) stosowanie jakichkolwiek innych DMARD lub GKS w okresie 4 tygodni przed badaniem;</li> <li>5) istotna choroba współistniejąca, w tym aktywna infekcja</li> </ol> <p>Wszyscy pacjenci otrzymywali kwas foliowy w dawce 5 mg BIW. Dawka MTX mogła być zwiększona do 20 mg do 8 tyg. jeżeli pacjent miał obrzęknięte lub bolesne stawy.</p>	<p><u>Charakterystyka populacji ETN:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek – średnia 52,5 lat (SD: 12,4)</li> <li>- Czas od rozpoznania RZS – średnia w latach: 6,8 (SD: 5,4)</li> <li>- RF (+): 76</li> <li>- średnia liczba wcześniejszych DMARD: 2,3 (SD: 1,4)</li> </ul>	<p><u>Charakterystyka populacji PLC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek – średnia 53,0 lat (SD: 12,8)</li> <li>- Czas od rozpoznania RZS – średnia w latach: 6,8 (SD: 5,5)</li> <li>- RF (+): 71</li> <li>- średnia liczba wcześniejszych DMARD: 2,3 (SD: 1,6)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ACR-N AUC (I-rzędowy PK w 24 tyg.)</li> <li>• TSS (warunkowy I-rzędowy PK)</li> <li>• ACR20, ACR50, ACR70</li> <li>• DAS &lt;1,6</li> <li>• DAS28</li> <li>• HAQ</li> <li>• EQ-5D</li> <li>• Wyniki badań radiograficznych (nadżerki i zwężenie szpar stawowych)</li> <li>• AEs związane z leczeniem</li> <li>• SAEs</li> <li>• Wycofanie z badania</li> </ul>
<p><u>Charakterystyka populacji ETN:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek – średnia 52,5 lat (SD: 12,4)</li> <li>- Czas od rozpoznania RZS – średnia w latach: 6,8 (SD: 5,4)</li> <li>- RF (+): 76</li> <li>- średnia liczba wcześniejszych DMARD: 2,3 (SD: 1,4)</li> </ul>	<p><u>Charakterystyka populacji PLC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek – średnia 53,0 lat (SD: 12,8)</li> <li>- Czas od rozpoznania RZS – średnia w latach: 6,8 (SD: 5,5)</li> <li>- RF (+): 71</li> <li>- średnia liczba wcześniejszych DMARD: 2,3 (SD: 1,6)</li> </ul>					

Jak widać powyżej, we wszystkich badaniach oceniano ETN w dawce zarejestrowanej i stosowanej zgodnie z Programem Lekowym funkcjonującym w Polsce. Poniżej przedstawione są najistotniejsze różnice między badaniami nad CZP a badaniami nad ADA.

Badanie Weinblatt 1999 nie wskazuje, czy pacjenci włączeni mogli czy nie mogli otrzymywać wcześniej I TNFalfa, w badaniach Lan 2004 i TEMPO 2004 przyjmowanie takich terapii przed badaniem było niedozwolone kryteriami wykluczenia.

W badaniu Weinblatt 1999 nie określono jego metodyki (nie określono celu/ testowanej hipotezy badawczej) ani nie wskazano, czy było jedno, czy wielośrodkowe. W badaniu tym ponadto widoczna jest niewielka łączna liczba włączonych pacjentów i przy tym znaczna dysproporcja w liczbie osób przydzielonych do grupy ETN i PLC (odpowiednio 59 i 30), co może rzutować na wyniki efektywności klinicznej ETN – prawdopodobnie w kierunku większej skuteczności ETN w stosunku do PLC. Uwagę zwraca również fakt, że badanie to włączało pacjentów z bardzo długim średnim okresem trwania choroby – ok. 13 lat, kiedy w badaniach nad CZP średnia ta nie przekraczała ok. 6,2 lat, natomiast średnia liczba przyjmowanych DMARD w Weinblatt 1999 wynosiła 2,8, a w badaniach nad CZP – 1,4 (po dodaniu MTX – 2,4). Zatem, podobnie jak w przypadku dwóch wyżej wskazanych badań nad ADA, badanie Weinblatt 1999 obejmowało pacjentów z dłuższym czasem trwania choroby, co z kolei mogło rzutować na skuteczność jej leczenia w takim kierunku, że leczenie za pomocą ETN w populacji tego badania mogło być mniej skuteczne niż w populacji takiej, jaka była włączona do badań nad CZP. Trudno wskazać wypadkowy kierunek skuteczności ETN względem CZP, gdy weźmie się pod uwagę wskazane powyżej kwestie dotyczące badania Weinblatt 1999 łącznie – ok. 2-krotnie więcej osób w grupie ETN niż w grupie PLC oraz populacja z ponad 2-krotnie dłuższym czasem trwania choroby niż w badaniach nad CZP.

Badanie Lan 2004 było z kolei badaniem jednośrodkowym, do którego zrekrutowano bardzo mało – po niecałe 30 – osób do każdego z ramion. Badanie to podaje bardzo mało szczegółów odnośnie populacji badanej – brak m.in. informacji na temat średniej długości trwania choroby pacjentów oraz liczby wcześniej przyjmowanych DMARD. Ponadto, kryteria włączenia umożliwiały włączanie tylko pacjentów z Tajwanu.

W odniesieniu do badania TEMPO 2004, charakterystyka jego populacji jest zasadniczo zbieżna z populacją badań nad CZP (podobny wiek, średni czas trwania choroby i liczba wcześniej przyjmowanych DMARD, jeśli przyjmiemy, że w badaniach nad CZP przyjmowano ich do 2,4), jednak nieco inaczej badanie to było zaprojektowane – w celu wykazania różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami na poziomie 4,5 U w ocenie ACR-N AUC (test dwustronny z  $\alpha = 0,05$  i założonym SD = 14; moc badania = 90%), kiedy badania nad CZP zaprojektowano w celu wykazania różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami na poziomie 20% w odpowiedzi ACR20 (moc testu 90%; test dwustronny z przedziałem ufności 95%). Zauważyć przy tym należy, że badanie TEMPO 2004 obejmowało największą populację chorych (ok. 230 osób w każdym ramieniu), więc jego wyniki najprawdopodobniej dominują nad wynikami innych badań i jak wskazuje analiza przeprowadzona przez wnioskodawcę, badanie TEMPO 2004 najczęściej włączane było do porównań pośrednich, a w odniesieniu do porównań dla ACR20, ACR50 oraz ACR70 – było jedynym badaniem, jakie porównywane było z badaniami nad CZP. Można to uznać za korzystne ze względu na podobieństwo populacji tego badania i badań nad CZP.

Wobec powyższego, do wyników porównań pośrednich wykonanych przez wnioskodawcę CZP vs ETN należy podchodzić z pewną ostrożnością – w stosunku do badań nad CZP badania nad ETN były dość niejednorodne, jeśli chodzi o populację badaną (badania Weinblatt 1999 oraz Lan 2004) oraz sposób szacowania ich wyników/projekt (badanie TEMPO 2004).

Wyniki porównań pośrednich CZP vs ETN wg wnioskodawcy są następujące:

- **ACR20** – stwierdzono, że szansa uzyskania odpowiedzi ACR20 była znamienne statystycznie wyższa w badaniach dotyczących CZP w porównaniu z ETN po 12 miesiącach obserwacji (OR = 4,04 [2,10; 7,78]). 3 i 6 miesiącach nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic (odpowiednio: OR = 2,21 [0,69; 7,02]; OR = 3,48 [0,79; 15,38]). W okresie 3, 6 i 12 miesięcy obserwacji prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ACR20 w grupach referencyjnych badań dotyczących etanerceptu było wyższe niż w pracach dla certolizumabu pegol.

- **ACR50** – nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy CZP i ETN po 3 i 6 miesiącach obserwacji (odpowiednio: OR = 0,88 [0,11; 6,85]; OR = 1,83 [0,20; 16,38]), natomiast dla okresu obserwacji 12 miesięcy odnotowano znamienne statystycznie zwiększenie szansy uzyskania ACR50 w grupie CZP w porównaniu z ETN (OR = 2,61 [1,32; 5,16]). Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ACR50 w grupach referencyjnych badań dotyczących ETN dla wszystkich okresów obserwacji było wyższe niż w pracach dla CZP.

- **ACR70** – nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy CZP i ETN dla 3 i 12 miesięcy obserwacji (odpowiednio: OR = 2,60 [0,86; 7,85]; OR = 2,38 [0,97; 5,83]); natomiast po 6 miesiącach obserwacji odnotowano statystycznie istotne różnice na korzyść CZP (OR = 3,63 [1,50; 8,80]). Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ACR70 w grupach referencyjnych badań dotyczących ETN było wyższe niż w pracach dla CZP.

- **Remisja choroby wg DAS28** – nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy CZP i ETN (OR = 4,71 [0,59; 37,33]). Prawdopodobieństwo uzyskania remisji choroby wg DAS28 w grupie referencyjnej w badaniu dotyczącym ETN było wyższe niż w pracy dla CZP.
- **Klinicznie istotna odpowiedź wg HAQ-DI** – wykazano znamienne statystycznie różnicę na korzyść CZP w porównaniu z ETN dla 12 miesięcy obserwacji (OR = 4,29 [1,20; 7,38]). Prawdopodobieństwo uzyskania klinicznie istotnej odpowiedzi w grupie referencyjnej badania dotyczącego ETN było wyższe niż w pracach dla CZP.
- **Bezwzględna zmiana stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI** – nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy CZP i ETN zarówno dla 3, 6, jak również dla 12 miesięcy obserwacji (odpowiednio: WMD = 0,09 [-0,38; 0,56], WMD = -0,11 [-0,33; 0,11] i WMD = -0,09 [-0,39; 0,21]).
- **Względna zmiana stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI** – nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy CZP i ETN (WMD = -8,10 [-24,59; 8,39]).
- **Wycofanie z badania z powodu zdarzeń niepożądanych** – nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy CZP i ETN dla 6 miesięcy obserwacji (OR = 3,07 [0,17; 53,84]), natomiast dla 12 miesięcy obserwacji wykazano, że CZP istotnie statystycznie zwiększa szansę wycofania z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (OR = 4,15 [1,06; 16,21]). Ryzyko wyjściowe (w grupach referencyjnych) dla CZP było niższe niż dla ETN.
- **Zdarzenia niepożądane ogółem** – dla 12 miesięcy obserwacji wykazano, że CZP istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych (OR = 2,18 [1,21; 3,94]). Ryzyko wyjściowe (w grupach referencyjnych) dla CZP było niższe niż dla ETN.
- **Ciężkie zdarzenia niepożądane** – wykazano, że CZP w porównaniu z ETN istotnie statystycznie zwiększa szansę wystąpienia ciężkich zdarzeń nieporządných po 12 miesięcy obserwacji (OR = 3,31 [1,32; 8,33]). Ryzyko wyjściowe (w grupach referencyjnych) dla CZP było niższe niż dla ETN.
- **Infekcje** – dla 6 miesięcy nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy CZP i ETN dla tego punktu końcowego (OR = 2,45 [0,87; 6,94]). Dla 12 miesięcy obserwacji zaobserwowano, że CZP w sposób istotny statystycznie zwiększa szansę wystąpienia infekcji (OR = 1,99 [1,16; 3,41]). Ryzyko wyjściowe w grupach referencyjnych dla CZP było niższe niż dla ETN.
- **Ciężkie infekcje** – dla 12 miesięcy nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy CZP i ETN odnośnie wystąpienia ciężkich infekcji (OR = 4,23 [0,75; 23,97]). Ryzyko wyjściowe w grupach referencyjnych dla CZP było niższe niż dla ETN.

### 3. Infliksimab vs Certolizumab Pegol

Zgodnie z aktualnym ChPL dla INF, zalecana dawka produktu leczniczego dla dorosłych chorych na RZS wynosi 3 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylną. Kolejne infuzje w dawce 3 mg/kg mc. podawane są po 2 i 6 tygodniach od pierwszej infuzji, a następnie co 8 tygodni. Leczenie wymaga równoczesnego podawania metotreksatu. Takie samo dawkowanie wskazane jest w obecnie funkcjonującym Programie Lekowym dla INF.

Aby przeprowadzić porównanie pośrednie z CZP, wnioskodawca włączył 5 badań klinicznych nad tą substancją (INF w terapii dodanej do metotreksatu): ATTRACT 1999, Abe 2006, START 2006, Zhang 2006 i ATTEST 2008. Wspólną grupą referencyjną było placebo dodane do metotreksatu. Tabela poniżej przedstawia charakterystykę tych badań oraz populacji włączonych.



Tabela 34. Charakterystyka badań nad INF włączonych przez wnioskodawcę do porównania pośredniego z CZP.

ID badania	Metodyka	Interwencje	Populacja		Punkty końcowe
ATTRACT 1999	<p>Superiority Badanie zaprojektowane w celu wykazania różnic pomiędzy porównywanymi technologiami (moc testu 90%, przedział ufności 99%)</p> <p>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie z analizą ITT i mITT</p>	<p>INF 3 mg/kg i.v. w 0., 2. i 6. tyg., następnie co 8 tyg. + MTX vs PLC + MTX</p>	<p>Charakterystyka populacji INF:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek – mediana 56 lat (25,0 - 74,0)</li> <li>- Czas od rozpoznania RZS – mediana: <b>8,4 lat</b> (0,7 - 45,0)</li> <li>- RF (+):84</li> <li>- średnia liczba DMARD: <b>2,8</b></li> </ul>	<p>Charakterystyka populacji PLC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek – mediana 51 lat (19,0 - 75,0)</li> <li>- Czas od rozpoznania RZS – mediana: <b>8,9 lat</b> (0,8-35,0)</li> <li>- RF (+):77</li> <li>- średnia liczba DMARD: 2,5</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ACR20,</li> <li>• liczba opuchniętych i tkliwych stawów,</li> <li>• mTSS,</li> <li>• PGA,</li> <li>• HAQ</li> <li>• SF-36,</li> <li>• ocena bólu na skali VAS,</li> <li>• poziom CRP i RF</li> <li>• AEs i SAEs (w tym: infekcje, zgony, nowotwory, reakcje nadwrażliwości opóźnione w czasie)</li> </ul>
		<p>INF N=86 PLC N=88</p> <p>Obserwacja: 54 tygodnie</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>2) RZS zdiagnozowane wg kryteriów ACR;</li> <li>3) aktywna postać RZS (zdefiniowana jako TJC <math>\geq 6</math> lub SCJ <math>\geq 6</math> oraz obecne <math>\geq 2</math> z objawów: poranna sztywność stawów trwająca <math>\geq 45</math>min, OB <math>\geq 28</math> mm/godz., CRP <math>\geq 2,0</math>mg/dl) pomimo leczenia MTX w dawce <math>\geq 12,5</math> mg/tydzień; oraz kwasem foliowym przez ostatnie 4 tyg.;</li> <li>4) leczenie MTX (doustnie lub parenteralnie) <math>\geq 3</math> mies. bez przerw dłużej niż 2 tyg. w tym okresie – stałą dawką <math>\geq 12,5</math>mg/tydz. oraz kwasem foliowym przez ostatnie 4 tyg.;</li> <li>5) w przypadku stosowania NSAID lub doustnych GKS (w dawce równoważnej <math>\leq 10</math>mg/dobę prednizonu) terapia bez zmian w dawkowaniu przez ostatnie 4 tyg., jeżeli pacjenci nie stosowali tych leków musieli otrzymywać jeden z nich przez co najmniej 4 tyg. przed skринingiem;</li> <li>6) wyniki badań laboratoryjnych: Hb <math>\geq 5,3</math>mmol/l, WBC <math>\geq 3,5 \times 10^9/l</math>, neutrofile <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math>, PLT <math>\geq 100 \times 10^9/l</math>; aktywność aminotransferaz i fosfataza alkaliczna <math>\leq 2 \times</math> górna granica normy, stężenie kreatyniny w osoczu <math>\leq 150 \mu\text{mol/l}</math>.</li> </ol> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) konieczność pomocy ze strony innych osób;</li> <li>2) obecność objawów podmiotowych lub przedmiotowych jakichkolwiek stanów zapalnych mogących zaburzyć obraz choroby zasadniczej (np. choroby tkanki łącznej, choroba z Lyme);</li> <li>3) stosowanie DMARD innych niż MTX lub GKS w iniekcjach dostawowych, domięśniowych lub podskórnych w okresie do 4 tyg. przed badaniem;</li> <li>4) terapia innym antagonistą TNF lub wcześniejsze stosowanie cyklofosfamid, iperytu azotowego, chlorambucylu lub innych leków alkilujących;</li> <li>5) alergia na białko mysie;</li> <li>6) zakażenie endoprotezy stawu w ostatnich 5 latach;</li> <li>7) ciężkie infekcje tj. WZW, zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek w ostatnich 3 mies.;</li> <li>8) przewlekłe stany zapalne tj. infekcje nerek, infekcje układu oddechowego z rozszerzeniem oskrzeli lub zapaleniem zatok;</li> <li>9) wymagająca leczenia aktywna gruźlica w ostatnich 3 latach;</li> <li>10) infekcje oportunistyczne tj. półpasiec w ostatnich 2 mies.;</li> <li>11) obecna aktywna infekcja cytomegalowirusem;</li> <li>12) aktywny pneumocystis carinii;</li> <li>13) nietypowa oporna na leczenie grzybica;</li> <li>14) ostra, postępująca lub niekontrolowana niewydolność lub schorzenia narządów (wątroby, nerek, płuc, serca, mózgu, choroby hematologiczne, neurologiczne, endokrynologiczne, żołądkowo-jelitowe);</li> <li>15) splenomegalia;</li> <li>16) choroby limfoproliferacyjne;</li> <li>17) nowotwory złośliwe z wyj. raka podstawnkomórkowego obecnie lub w ostatnich 5 latach.</li> </ol> <p>Pacjenci mogli kontynuować przyjmowanie doustnych GKS (w dawce równoważnej <math>\leq 10</math>mg/dobę prednizonu) i NSAID w dawkach jak przed badaniem. Dawka MTX <math>\geq 12,5</math> mg/tydz.</p>		

## Agresywny RZS

Abe 2006	Bd  Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie z analizą ITT i mITT	INF 3 mg/kg i.v. w 0., 2. i 6. tyg. + MTX vs PLC + MTX	<u>Charakterystyka populacji INF:</u> - wiek – średnia 55,2 lat (SD: 10,9) - Czas od rozpoznania RZS – średnia w latach <b>9,1</b> (SD: 7,4) - RF (+): bd - średnia liczba DMARD: bd	<u>Charakterystyka populacji PLC:</u> - wiek – średnia 55,1 lat (SD: 7,6) - Czas od rozpoznania RZS – średnia w latach: <b>7,5</b> (SD: 5,0) - RF (+): bd - średnia liczba wcześniejszych DMARD: bd	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ACR20 (I-rzędowy PK w 14 tyg.)</li> <li>• ACR50, ACR70</li> <li>• AEs</li> <li>• AEs związane z infuzją</li> <li>• Wycofanie z badania</li> </ul>
		INF N=49  PLC N=47  Obserwacja: 14 tygodni	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) wiek 20-75 lat; 2) RZS zdiagnozowane wg kryteriów ACR $\geq 6$ mies. przed rozpoczęciem badania; 3) RZS zdefiniowane jako TJC $\geq 6$ i SCJ $\geq 6$ oraz spełnienie $\geq 2$ z kryteriów: poranna sztywność stawów przez $\geq 45$ min, OB $\geq 28$ mm/godz., CRP $> 28$ mg/dl) pomimo stosowania MTX $> 3$ mies., w tym przez ostatnie 4 tyg. w stałej dawce $\geq 6$ mg/tydz.; <b>4) Japończycy</b>  <u>Kryteria wyłączenia:</u> 1) IV stopień RZS wg kryteriów wydolności czynnościowej Steinbrockera; 2) inna choroba tkanki łącznej z wyj. zespołu Sjögrena; 3) ciężkie infekcje; 4) oportunistyczne infekcje w ostatnich 3 mies.; 5) gruźlica w ostatnich 3 latach; 6) zakażenie endoprotez stawów w ostatnich 5 latach; 7) zakażenie wirusem HIV; 8) uczulenie na ludzkie/mysie przeciwciała chimerowe; 9) choroba nowotworowa w ostatnich 5 latach; 10) ciąża; 11) Hb $< 8,5$ g/dl, WBC $< 3500 \times 106/l$ , neutrofile $< 1500 \times 106/l$ , PLT $< 10 \times 104/\mu l$ , aktywność ALT, AST, fosfataza alkaliczna $> 2$ x górna granica normy, stężenie kreatyniny w osoczu $> 1,5$ mg/dl; 12) stosowanie następujących leków: DMARD, leki immunosupresyjne inne niż MTX, GKS dostawowo, domięśniowo, podskórnie lub zewnątrzoponowo, leki a kilujące w ciągu 5 lat przed badaniem; 13) nakłucie stawu lub przetaczanie osocza na 4 tyg. przed badaniem.  Pacjenci mogli przyjmować NSAID i sterydy (w dawce nie większej niż dawka równoważna 10mg/dobę prednizolonu doustnie lub doodbytniczo oraz kwas foliowy. Powyższe leki musiały być przyjmowane w stałej dawce przez 4 tyg. przed badaniem. Dawka MTX taka jak przed włączeniem do badania.		
START 2006	Equivalency Badanie zaprojektowane w celu wykazania <b>równoważności</b>	INF 3 mg/kg i.v. w 0., 2. i 6. tyg., następnie co 8 tyg. + MTX vs PLC + MTX	<u>Charakterystyka populacji INF:</u> - wiek – mediana: 53,0 lat (45- 61) - Czas od rozpoznania RZS – mediana: <b>7,8 lat</b> (3-15) - RF (+):83 - średnia liczba DMARD: bd	<u>Charakterystyka populacji PLC:</u> - wiek – mediana: 52,0 lat (44- 61) - Czas od rozpoznania RZS – mediana: <b>8,4 lat</b> (4-15) - RF (+):81 - średnia liczba wcześniejszych DMARD: bd	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ACR20, ACR50 oraz ACR70</li> <li>• liczba tkliwych i puchniętych stawów</li> <li>• DAS28</li> </ul>

	<p>ocenyanych technologii w zakresie częstości raportowania infekcji (moc testu 80%, jednostronny test, poziom istotności 5%)</p> <p>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie z analizą ITT i mITT</p>	<p>INF N=360 PLC N=363</p> <p>Obserwacja: 54 tygodnie</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>RZS zdiagnozowane wg zrewidowanych kryteriów ACR;</li> <li>aktywna postać RZS (TJC <math>\geq 6</math> i SCJ <math>\geq 6</math>) pomimo terapii MTX;</li> <li>brak choroby nowotworowej, infekcji, zwłóknienia lub aktywnej gruźlicy płuc;</li> <li>leczenie MTX <math>\geq 3</math> mies. stałą dawką przez <math>\geq 4</math> tyg. przed randomizacją.</li> </ol> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>infekcje oportunistyczne;</li> <li>ciężkie infekcje w okresie 2 mies. przez skriningiem;</li> <li>zakażenie wirusem HIV;</li> <li>aktywna gruźlica lub utajona gruźlica w wywiadzie bez pełnej dokumentacji leczenia, gruźlica utajona;</li> <li>choroba limfoproliferacyjna lub nowotworowa w wywiadzie;</li> <li>zastoinowa niewydolność serca w wywiadzie;</li> <li>niemożność przyjmowania profilaktycznie isoniazyd;</li> <li>leczenie lekiem będącym w trakcie badań klinicznych w ostatnich 3 mies. lub okresie równym 5-krotnej długości czasu półtrwania leku przed włączeniem do badania; 8) leczenie cyklofosfamidem, iperytem azotowym, chlorambucylem lub innymi lekami alkilującymi, cyklosporyną <math>&gt;5\text{mg/kg}</math> lub lekiem biologicznym.</li> </ol> <p>Pacjenci mogli kontynuować dotychczasową terapię (gdy była stała <math>\geq 4</math> tyg. przed badaniem) lekami przeciwreumatycznymi, w tym chlorochinę, azatioprynę, penicylaminę, złoto, HDCH, SSZ, leflunomid, cyklosporynę, doustne GKS i NSAID, w stałej dawce. MTX stosowano w stałej dawce <math>\leq 25</math> mg/tydz. Od 22 tyg. (II etap, po zmianie krzyżowej pacjentów do poszczególnych grup) możliwe było zwiększenie dawki INF o 1,5 mg/kg w grupie INF 3 mg/kg, a pacjentom otrzymującym PLC, podawano INF 3 mg/kg.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>liczba przeciwciał przeciw INF</li> <li>AEs i SAEs (w tym ciężkie infekcje oceniane jako I-rz. PK)</li> </ul>		
Zhang 2006	<p>Bd</p> <p>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne</p>	<p>INF 3 mg/kg i.v. w 0., 2., 6. i 14. tyg. + MTX vs PLC + MTX</p> <p>INF N=87 PLC N=86</p> <p>Obserwacja: 18 tygodni</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="640 804 1245 957"> <p><u>Charakterystyka populacji INF:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek – średnia 47,9 lat (SD: 10,1)</li> <li>Czas od rozpoznania RZS – średnia w miesiącach: <b>85,6</b> (SD: 74,0)</li> <li>RF (+): bd</li> <li>średnia liczba DMARD: bd</li> </ul> </td> <td data-bbox="1245 804 1883 957"> <p><u>Charakterystyka populacji PLC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek – średnia 48,9 lat (SD: 8,0)</li> <li>Czas od rozpoznania RZS – średnia w miesiącach: <b>96,0</b> (SD: 74,6)</li> <li>RF (+): bd</li> <li>średnia liczba wcześniejszych DMARD: bd</li> </ul> </td> </tr> </table> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>RZS zdiagnozowane wg kryteriów ACR;</li> <li>aktywna postać RZS (zdefiniowana jako spełnienie <math>\geq 3</math> z kryteriów: SCJ <math>\geq 3</math>, TJC <math>\geq 8</math> i 2 z objawów: poranna sztywność stawów przez <math>\geq 45</math>min, OB <math>&gt;28</math> mm/godz., CRP <math>&gt;1,5</math> x górna granica normy) pomimo leczenia MTX przez okres <math>\geq 3</math> mies. (w stałej dawce 7,5-20 mg/tydz. przez <math>\geq 4</math> tygodnie przed badaniem);</li> <li>wyniki badań laboratoryjnych: Hb = 85 g/l, WBC = <math>4 \times 10^9/l</math>, neutrofile = <math>1,5 \times 10^9/l</math>, PLT = <math>100 \times 10^9/l</math>, poziom aminotransferaz <math>&lt;1,5</math> x górna granica normy, stężenie kreatyniny w osoczu <math>&lt;120\mu\text{mol/l}</math>;</li> <li><b>Chińczycy</b></li> </ol> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>dotadni wynik skórny testu tuberkulinowego;</li> <li>utajona lub aktywna gruźlica w aktualnym radiogramie klatki piersiowej;</li> <li>WZW;</li> <li>zakażenie wirusem HIV;</li> <li>choroba nowotworowa;</li> <li>infekcje;</li> <li>zastoinowa niewydolność serca;</li> <li>choroby demielinizacyjne;</li> <li>leczenie DMARD innymi niż MTX w okresie 4 tyg. przed badaniem;</li> </ol>	<p><u>Charakterystyka populacji INF:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek – średnia 47,9 lat (SD: 10,1)</li> <li>Czas od rozpoznania RZS – średnia w miesiącach: <b>85,6</b> (SD: 74,0)</li> <li>RF (+): bd</li> <li>średnia liczba DMARD: bd</li> </ul>	<p><u>Charakterystyka populacji PLC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek – średnia 48,9 lat (SD: 8,0)</li> <li>Czas od rozpoznania RZS – średnia w miesiącach: <b>96,0</b> (SD: 74,6)</li> <li>RF (+): bd</li> <li>średnia liczba wcześniejszych DMARD: bd</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ACR20, ACR50, ACR70</li> <li>HAQ</li> <li>ESR</li> <li>CRP</li> <li>Czas trwania porannej sztywności</li> <li>Wyniki badań biochemicznych (ANA)</li> <li>AEs</li> <li>SAEs</li> <li>Wycofanie z badania</li> </ul>
<p><u>Charakterystyka populacji INF:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek – średnia 47,9 lat (SD: 10,1)</li> <li>Czas od rozpoznania RZS – średnia w miesiącach: <b>85,6</b> (SD: 74,0)</li> <li>RF (+): bd</li> <li>średnia liczba DMARD: bd</li> </ul>	<p><u>Charakterystyka populacji PLC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek – średnia 48,9 lat (SD: 8,0)</li> <li>Czas od rozpoznania RZS – średnia w miesiącach: <b>96,0</b> (SD: 74,6)</li> <li>RF (+): bd</li> <li>średnia liczba wcześniejszych DMARD: bd</li> </ul>					

			11) leczenie talidomidem lub antagonistą TNF w okresie 3 mies. przed badaniem.  Pacjenci mogli stosować GKS doustnie jako kontynuację wcześniejszego leczenia w dawce ≤10mg prednizonu/dobę lub równoważnej. Dawka GKS musiała być stała przez ≥4 tyg. przed badaniem. Dawka MTX taka jak przed włączeniem do badania (7,5-20 mg/tydz.)	
<b>ATTES T 2008</b>	Bd  Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie z analizą mITT	INF 3 mg/kg i.v. w 0., 2. i 6 tyg., następnie co 8 tyg. + MTX vs PLC + MTX	<u>Charakterystyka populacji INF:</u> - wiek – średnia 49,1 lat (SD: 12,0) - Czas od rozpoznania RZS – średnia w latach: <b>7,3</b> (SD: 6,2) - RF (+):85 - średnia liczba DMARD: bd	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DAS28 (ESR) (I-rzędowy PK w 6 mies.)</li> <li>• Odpowiedź na leczenie wg EULAR</li> <li>• LDAS;</li> <li>• DAS28(ESR) ≤ 3,2</li> <li>• DAS28 (ESR) &lt; 2,6</li> <li>• ACR20, ACR50, ACR70</li> <li>• HAQ-DI≥0,3</li> <li>• SF-36</li> <li>• AEs</li> <li>• SAEs</li> <li>• Wycofanie z badania</li> </ul>
		INF N=165  PLC N=110  Obserwacja:  12 miesięcy	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) wiek ≥18 lat; 2) RZS zdiagnozowane wg kryteriów ACR; 3) RZS trwające ≥1 rok; 4) nieodpowiednia odpowiedź na leczenie MTX, objawiająca się aktywną postacią RZS (TJC ≥12 i SCJ ≥10 oraz CRP ≥1 mg/dl); 5) niestosowanie w przeszłości abataceptu ani antagonisty TNF; 6) MTX w dawce ≥15 mg/tydz. przez ≥3 miesiące przed randomizacją (stabilna dawka przez ≥28 dni); 7) okres washout dla DMARD z wyj. MTX trwający ≥28 dni.  <u>Kryteria wyłączenia:</u> bd  W ciągu pierwszych 6 miesięcy pacjenci mogli stosować: doustne GKS (w dawce ≤10 mg prednizonu/dobę lub ekwiwalent, w stałej dawce przez ≥25 dni oprócz 28 dni przed randomizacją) i/lub NSAID w stabilnych dawkach (włączając kwas acetylosalicylowy i leki przeciwbólowe niezawierające aspiryny) lub NSAID. Pomiędzy 6 a 12 mies. badania możliwa była modyfikacja dawki MTX i doustnych GKS. Dopuszczano wtedy również stosowanie HDCH, SSZ, złota lub azatiopryny.	

\* - badanie miało charakter skrzyżowany, w analizie uwzględniono dane zbierane w I fazie badania przed pierwszą zmianą krzyżową pacjentów do poszczególnych grup (okres obserwacji dla tej fazy wynosił 22 tyg.)

Jak widać powyżej, we wszystkich badaniach oceniano INF w dawce zarejestrowanej i stosowanej zgodnie z Programem Lekowym funkcjonującym w Polsce. Wszystkie włączone badania były wieloośrodkowymi, randomizowanymi badaniami klinicznymi, podwójnie zaślepienymi. Poniżej przedstawione są najistotniejsze różnice między badaniami nad CZP a badaniami nad INF.

Badanie ATTRACT 1999, tak jak badania nad CZP, wykluczało możliwość wcześniejszego podawania pacjentom I TNFalfa. Badanie ATTRACT 1999 było badaniem typu superiority zaprojektowanym w celu wykazania różnic pomiędzy porównywanymi technologiami (moc testu 90%, przedział ufności 99%), przy czym brak jest informacji, o jakie punkty końcowe chodzi. Badania nad CZP, również superiority, zaprojektowane były w celu wykazania różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami na poziomie 20% w odpowiedzi ACR20 (moc testu 90%; test dwustronny z przedziałem ufności 95%). Odnosnie populacji włączonej, w badaniu ATTRACT 1999 średnio pacjenci włączeni dłużej chorowali na RZS – do 8,9 lat, w porównaniu do pacjentów włączanych do badań nad CZP (do 6,2 lat, średnio). Zatem leczenie za pomocą INF w populacji badania ATTRACT 1999 mogło być mniej skuteczne niż w populacji takiej, jaka była włączona do badań nad CZP. Pacjenci z badania ATTRACT 1999 przyjmowali średnio nieco więcej DMARD niż ci z badań nad CZP (do 2,8 vs do 2,4). Ponadto, badanie ATTRACT 1999 włączała stosunkowo niewielu pacjentów (po ok. 87 do każdego z ramion).

Badanie Abe 2006 wykluczało możliwość podawania pacjentom przed włączeniem DMARD i leków immunosupresyjnych innych niż MTX. W badaniu tym nie podano metody jego prowadzenia. Odnosnie włączonej populacji, podobnie jak w badaniu ATTRACT 1999, pacjenci przed włączeniem do badania chorowali dłużej na RZS niż pacjenci włączeni do badań nad CZP – średnio do 9,1 roku. Zatem leczenie za pomocą INF w populacji badania Abe 2006 mogło być mniej skuteczne niż w populacji takiej, jaka była włączona do badań nad CZP. W badaniu Abe 2006 nie podano informacji o liczbie przyjmowanych DMARD. Ponadto, uwagę zwraca fakt, że kryteria włączenia przewidywały rekrutację pacjentów japońskich i badanie to włączyło ostatecznie niewielu pacjentów (po ok. 48 do każdego z ramion).

Co do badania START 2006, w pierwszej kolejności uwagę zwraca odmienny typ tego badania, jeśli chodzi o metodykę jego prowadzenia, od badań nad CZP – badanie START 2006 było badaniem typu equivalence i zaprojektowano je w celu wykazania równoważności ocenianych technologii w zakresie częstości raportowania infekcji. W badaniu START 2006 wskazane jest, że pacjenci mogli przyjmować wcześniej stosowaną terapię przeciwreumatyczną, brak jest informacji wprost o możliwości stosowania I TNFalfa. Odnosnie włączonej populacji, podobnie jak w badaniu ATTRACT 1999 i Abe 2006, pacjenci przed włączeniem do badania START 2006 chorowali dłużej na RZS niż pacjenci włączeni do badań nad CZP – średnio do 8,4 roku. Zatem leczenie za pomocą INF w populacji badania START 2006 mogło być mniej skuteczne niż w populacji takiej, jaka była włączona do badań nad CZP.

W badaniu Zhang 2006 nie podano metody jego prowadzenia. Kryteria wykluczenia uniemożliwiały włączenie pacjentów, którzy w ciągu 3 miesięcy przed badaniem stosowali I TNFalfa. Odnosnie włączonej populacji, pacjenci przed włączeniem do badania Zhang 2006 chorowali dłużej na RZS niż pacjenci włączeni do badań nad CZP – średnio do 8 lat. Zatem leczenie za pomocą INF w populacji badania Zhang 2006 mogło być mniej skuteczne niż w populacji takiej, jaka była włączona do badań nad CZP. W badaniu Zhang 2006 nie podano informacji co do ilości przyjmowanych przez pacjentów leków DMARD, na uwagę zwraca również fakt, że kryteria włączenia przewidywały rekrutację pacjentów chińskich. W badaniu tym uczestniczyło stosunkowo niewiele osób (ok. 87 w każdym z ramion).

W badaniu ATTEST 2008 nie podano metody jego prowadzenia. Kryteria wykluczenia uniemożliwiały włączenie pacjentów, którzy przed badaniem stosowali I TNFalfa. Odnosnie włączonej populacji, pacjenci przed włączeniem do badania ATTEST 2008 chorowali dłużej na RZS niż pacjenci włączeni do badań nad CZP – średnio do 8,4 roku. Zatem leczenie za pomocą INF w populacji badania ATTEST 2008 mogło być mniej skuteczne niż w populacji takiej, jaka była włączona do badań nad CZP. W badaniu ATTEST 2008 nie podano informacji co do ilości przyjmowanych przez pacjentów leków DMARD.

Wobec powyższego, do wyników porównań pośrednich wykonanych przez wnioskodawcę CZP vs INF należy podchodzić z ostrożnością – w stosunku do badań nad CZP badania nad INF były dość niejednorodne, jeśli chodzi o sposób ich prowadzenia, a przede wszystkim populację badaną – pacjenci w badaniach nad INF dłużej chorowali na RZS przed rekrutacją, o przynajmniej rok, zazwyczaj o ok. 2 lata. W odniesieniu do tego ostatniego, zachodzi ryzyko przeszacowania wyników porównania na korzyść CZP.

Wyniki porównań pośrednich CZP vs INF wg wnioskodawcy są następujące:

- **ACR20** – nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy CZP i INF po 3 i 12 miesiącach leczenia (odpowiednio OR = 1,77 [0,68; 4,56] i OR = 2,16 [0,94; 4,99]), natomiast po 6 miesiącach obserwacji szansa uzyskania odpowiedzi ACR20 w grupie CZP była istotnie statystycznie wyższa niż w grupie leczonej INF (OR = 2,70 [1,65; 4,41]). W okresie 3, 6 i 12 miesięcy obserwacji prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ACR20 w grupach referencyjnych badań dotyczących INF było wyższe niż w pracach dla CZP.

- **ACR50** – nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy CZP i INF po 3 i 12 miesiącach leczenia (odpowiednio OR = 1,59 [0,44; 5,80] oraz OR = 2,50 [0,84; 7,42]), natomiast istotne statystycznie różnice na korzyść CZP wykazano w analizie po 6 miesiącach obserwacji (OR = 2,03 [1,06; 3,89]). Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ACR50 w grupach referencyjnych badań dla CZP była nieznacznie niższe niż dla INF (po 3 i 6 miesiącach obserwacji) oraz równe po 12 miesiącach obserwacji.
- **ACR70** – nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy CZP i INF po 3 i 12 miesiącach leczenia (odpowiednio OR = 0,97 [0,04; 20,97] oraz 1,53 [0,26; 8,81]), natomiast po 6 miesiącach obserwacji wykazano statystycznie istotną różnicę na korzyść CZP (OR = 3,29 [1,24; 8,71]). Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi ACR70 w grupach referencyjnych było niskie w badaniach dotyczących obu leków.
- **Remisja choroby wg DAS28** – nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy CZP i INF (OR = 4,74 [0,61; 36,88]). Prawdopodobieństwo uzyskania remisji choroby wg DAS28 w grupie referencyjnej w badaniu dotyczącym INF było wyższe niż w pracy oceniającej CZP.
- **Bezwzględna zmiana wskaźnika DAS28** – stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy ocenianymi interwencjami na korzyść CZP (WMD = -1,00 [-1,52; -0,48]) dla okresu obserwacji wynoszącego 6 miesięcy.
- **Względna zmiana stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI** – nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy CZP i INF (WMD=-11,57 [-28,53; 5,39]).
- **Bezwzględna zmiana stopnia niepełnosprawności wg HAQ-DI** – nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy CZP i INF (WMD = -0,01 [-0,28; 0,26]) po 3 miesiącach obserwacji.
- **Wycofanie z badania z powodu zdarzeń niepożądanych** – nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy CZP i INF zarówno po 6, jak i 12 miesiącach leczenia (odpowiednio OR = 1,13 [0,21; 6,20] oraz OR = 4,15 [0,75; 22,99]). Ryzyko w grupach referencyjnych badań dotyczących CZP było niskie i zbliżone do ryzyka w grupach referencyjnych dla INF po 6 miesiącach obserwacji, natomiast po 12 miesiącach leczenia ryzyko w grupie referencyjnej badania dotyczącego INF było wyższe w porównaniu z ryzykiem w badaniu dla CZP.
- **Zdarzenia niepożądane ogółem** – nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy CZP i INF zarówno po 6, jak i 12 miesiącach leczenia (odpowiednio OR = 0,98 [0,58; 1,65] oraz OR = 1,66 [0,41; 6,67]). Ryzyko w grupach referencyjnych badań dotyczących CZP było niższe niż w pracach oceniających INF.
- **Ciężkie zdarzenia niepożądane** – nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy lekami po 6 miesiącach leczenia (OR = 2,32 [0,70; 7,67]). Natomiast po 12 miesiącach obserwacji różnica pomiędzy ocenianymi interwencjami osiągnęła poziom istotności statystycznej na korzyść INF (OR = 4,63 [1,57; 13,62]). Ryzyko w grupie referencyjnej badań dotyczących CZP było niższe niż w pracy oceniającej INF.
- **Infekcje** – po 6 miesiącach obserwacji nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami (OR = 1,46 [0,72; 2,95]).
- **Ciężkie infekcje** – nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy lekami po 6 miesiącach leczenia (OR = 7,27 [0,37; 144,21]), podczas gdy różnica ta osiągnęła poziom istotności statystycznej po 12 miesiącach obserwacji na korzyść INF (OR = 16,12 [1,78; 145,79]). Ryzyko w grupach referencyjnych CZP i INF było niskie, a różnice pomiędzy lekami niewielkie.

### 3.3.5. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania CZP w leczeniu agresywnej postaci RZS

Wnioskodawca przeszukał strony internetowe agencji monitorujących profil bezpieczeństwa leków dopuszczonych do obrotu i nie odnaleziono komunikatów na temat bezpieczeństwa CZP. Zidentyfikowano natomiast zbiorcze raporty dotyczące bezpieczeństwa wszystkich I TNFalfa, a także dane dla poszczególnych przedstawicieli tej grupy: adalimumabu, etanerceptu oraz infliksimabu (raporty te pochodzą ze stron Europejskiej Agencji ds. Leków, Agencji Amerykańskiej FDA, Agencji Brytyjskiej MHRH oraz Agencji Australijskiej TGA). Odnalezione dokumenty wskazują, że terapii lekami z grupy inhibitorów TNF- $\alpha$  mogą towarzyszyć: poważne infekcje, zwiększone ryzyko nowotworów złośliwych, zaburzenia czynności i niewydolności wątroby, ryzyko wystąpienia indukowanego lekiem toczenia rumieniowego.

W doniesieniach o bezpieczeństwie raportowano również występowanie skazy krwotocznej w trakcie terapii adalimumabem lub etanerceptem, a także nadwrażliwości na lek związanej z podawaniem adalimumabu lub infliksimabu. Ponadto odnotowano zwiększone ryzyko pogorszenia stanu pacjenta z zastoinową niewydolnością serca w czasie leczenia infliksimabem oraz przypadki zaburzeń demielinizacyjnych podczas terapii etanerceptem. Choć leki z grupy antagonistów TNF- $\alpha$  są uważane za stosunkowo bezpieczne, zaleca się monitorowanie leczonych nimi pacjentów pod kątem potencjalnego ryzyka wystąpienia opisanych powyżej zdarzeń niepożądanych, ze szczególnym uwzględnieniem infekcji.

### 3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Oceniany produkt leczniczy, zgodnie z intencją wnioskodawcy, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, funkcjonować ma w ramach Programu Lekowego 'Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) certolizumabem pegol'. Jako komparatory dla CZP w populacji chorych na agresywną postać RZS w analizie wnioskodawcy wskazano 3 inne leki z grupy I TNFalfa: adalimumab, infliksimab i etanercept, których stosowanie regulowane jest zapisami już funkcjonującego Programu Lekowego 'Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym'. Wybór tych komparatorów uznano za zasadny.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących CZP z adalimumabem, infliksimabem i etanerceptem, a jedynie z placebo. Z tego względu w pierwszej kolejności wnioskodawca przeprowadził ocenę poszczególnych substancji na podstawie dostępnych badań, w których były porównywane do placebo, a następnie – porównania pośrednie między CZP a poszczególnymi komparatorami poprzez wspólny komparator (placebo).

Z uwagi na brak wystarczających dowodów naukowych, które pozwalały na przeprowadzenie wnioskowania o efektywności klinicznej CZP i pozostałych bDMARD w populacji docelowej zgodnej z zapisem Programów Lekowych – niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi DMARD, w tym MTX – do analizy klinicznej wnioskodawca włączył badania, które uwzględniały dorosłych pacjentów z RZS po niepowodzeniu terapii co najmniej jednym cDMARD, bez względu na rodzaj otrzymywanego wcześniej preparatu.

Ponadto, nie odnaleziono badań oceniających zastosowanie CZP ani adalimumabu, infliksimabu i etanerceptu w terapii II linii agresywnego RZS, które to zastosowanie przewidziane jest zapisami proponowanego Programu Lekowego dla CZP, jak i już istniejącego Programu dla adalimumabu, infliksimabu i etanerceptu. **Odnaleziono natomiast badania, w których oceniano wskazane leki biologiczne w I linii leczenia biologicznego.**

Ostatecznie, do analizy klinicznej wnioskodawca włączył **dwa duże randomizowane, podwójnie zaślepione badania kliniczne III fazy RAPID1 i RAPID2**. Były to badania, w których oceniano CZP w porównaniu z placebo i wszystkie grupy dostawały równocześnie metotreksat. Łącznie, w obu badaniach udział wzięło 965 pacjentów z agresywną postacią RZS otrzymujących CZP w schemacie 400 mg s.c. w 0, 2, 4 tyg., a następnie 200 mg co 2 tygodnie lub PLC, a więc tak, jak pozwalała ChPL. Okres obserwacji w badaniu RAPID1 i RAPID2 wynosił odpowiednio 52 tygodnie i 24 tygodnie.

Badania **RAPID1 i RAPID2 były badaniami rejestracyjnymi, typu pivotal, superiority**. We wszystkich badaniach pierwszorzędowym punktem końcowym był wskaźnik ACR20 w 24 tygodniu leczenia. Badanie RAPID1 oceniało także dodatkowy pierwszorzędowy punkt końcowy – zmianę względem pomiaru wejściowego dla mTSS w 52 tyg. w celu określenia stopnia destrukcji stawów. Analizy statystyczne prowadzono w populacji ITT.

W opinii analityków AOTM, najistotniejszym ograniczeniem przy wnioskowaniu o efektywności klinicznej CZP jest specyficzna konstrukcja badań RAPID1 oraz RAPID2 – w obu pacjenci poddawani byli obligatoryjnej ewaluacji odpowiedzi na leczenie mierzonej jako wynik ACR20 w 12 oraz 14 tyg. i pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie, byli wykluczani z badania w 16 tyg., z możliwością kontynuacji terapii certolizumabem pegol w ramach badania otwartego, gdzie podawano im większą dawkę podtrzymującą CZP – 400mg co 2 tygodnie (niezarejestrowaną). Pacjenci, którzy zdecydowali się na wzięcie udziału w badaniu otwartym, nie byli poddawani dalszej ocenie w zakresie bezpieczeństwa. Ponieważ odsetek pacjentów wykluczonych z powodu braku skuteczności terapii w 16 tyg. był większy w grupie PLC niż w grupie CZP, pacjenci z tego ramienia cechowali się krótszą ekspozycją na leczenie, a co za tym idzie również krótszym okresem zbierania danych dla skuteczności i bezpieczeństwa: jak wskazują publikacje, w 16 tygodniu z badań RAPID1 oraz RAPID2 wycofano odpowiednio po ok. 63% i 80% pacjentów z grupy PLC, w czasie gdy z grupy CZP – po ok. 20%. **To może wpływać na kierunek wnioskowania zarówno w porównaniu bezpośrednim, jak i pośrednim z innymi inhibitorami TNF- $\alpha$ : przeszacowanie wyników na korzyść CZP w aspekcie skuteczności oraz na jego niekorzyść w aspekcie bezpieczeństwa.**

#### Wyniki skuteczności CZP vs PLC

Dla poszczególnych parametrów skuteczności wnioskodawca przedstawił wyniki w rozbiciu na 12, 24 i 52 tydzień obserwacji, co jest uzasadnione – w 12 tygodniu trwania obu badań nastąpił szczyt liczby pacjentów z ACR20, po 24 tygodniach zakończyła się badanie RAPID2, a po 52 – badanie RAPID1. Koniec trwania obu badań był także często okresem wyznaczonym do pomiaru drugorzędowych punktów końcowych.

**ACR20** – w badaniu RAPID1 w poszczególnych okresach obserwacji liczba pacjentów z ACR20 była istotnie statystycznie większa w grupie CZP niż w grupie PLC ( $p<0,001$  w każdym przypadku). Ostatecznie w 52 tyg. w grupie CZP stwierdzono 53% pacjentów z ACR20 vs 13% w grupie PLC, RB=4,07, a parametr NNT=2,49. W badaniu RAPID2 w poszczególnych okresach obserwacji liczba pacjentów z ACR20 była również istotnie statystycznie większa w grupie CZP niż w grupie PLC ( $p<0,001$  w każdym przypadku). Ostatecznie w 24 tyg. w grupie CZP stwierdzono 57% pacjentów z ACR20 vs 9% w grupie PLC, RB=6,62, a parametr NNT=2,06.

**ACR50** – w badaniu RAPID1 w poszczególnych okresach obserwacji liczba pacjentów z ACR50 była istotnie statystycznie większa w grupie CZP niż w grupie PLC ( $p<0,001$  w każdym przypadku). Ostatecznie w 52 tyg. w grupie CZP stwierdzono 38% pacjentów z ACR50 vs 8% w grupie PLC, RB=5,10, a parametr NNT=3,24. W badaniu RAPID2 w poszczególnych okresach obserwacji liczba pacjentów z ACR50 była również istotnie statystycznie większa w grupie CZP niż w grupie PLC ( $p<0,001$  w każdym przypadku). Ostatecznie w 24 tyg. w grupie CZP stwierdzono 33% pacjentów z ACR50 vs 3% w grupie PLC, RB=10,33, a parametr NNT=3,40.

**ACR70** – w badaniu RAPID1 w poszczególnych okresach obserwacji liczba pacjentów z ACR70 była istotnie statystycznie większa w grupie CZP niż w grupie PLC ( $p<0,001$  w każdym przypadku). Ostatecznie w 52 tyg. w grupie CZP stwierdzono 22% pacjentów z ACR70 vs 4% w grupie PLC, RB=6,22, a parametr NNT=5,45. W badaniu RAPID2 nie podano informacji na temat istotności statystycznej dla liczby pacjentów z ACR70 po 12 tygodniach obserwacji (jakkolwiek z zakresu przedziału ufności dla RB i RD wynika, że wynik był istotny statystycznie na korzyść CZP), natomiast po 24 tygodniach odsetek pacjentów z ACR70 był istotnie statystycznie większy w grupie CZP niż w grupie PLC (16% vs 1%,  $p\leq 0,01$ ). RB wynosiło wówczas 20,13, a parametr NNT=6,64.

**Komponenty ACR** – w obu badaniach wszystkie analizowane komponenty ACR uległy istotnemu polepszeniu w grupie CZP vs PLC, szczególnie liczba tkliwych stawów i liczba obrzękniętych stawów (drugorzędowe punkty końcowe w obu badaniach) była istotnie statystycznie mniejsza w grupie CZP niż w grupie PLC (zmiana względem pomiaru wejściowego).

**mTTS – zmiany radiologiczne w obrazie stawów rąk i stóp** (pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu RAPID1 w 52 tyg.) – w badaniu RAPID1 zarówno po 24, jak i po 52 tygodniach raportowano mniejszą średnią zmianę mTSS względem wartości wejściowej w grupie CZP w porównaniu do PLC i wynik był w obu przypadkach istotny statystycznie. Zatem CZP istotnie statystycznie bardziej hamował progresję choroby w obszarze stawów rąk i stóp w porównaniu do PLC i w 52 tygodniu badania średnia zmiana w mTSS u pacjentów z grupy CZP wynosiła 0,4, a u pacjentów z grupy PLC 2,80, MD=-2,40,  $p<0,001$ . W badaniu RAPID2 uzyskano również wynik istotny statystycznie na korzyść CZP – w 24 tygodniu badania w grupie CZP zmiana mTSS wynosiła 0,20, a w grupie PLC 1,20, MD=-1,00,  $p\leq 0,01$ .

**Remisja choroby zgodnie z DAS28** – uzyskanie remisji choroby wg DAS28, definiowanej jako wynik  $DAS28<2,6$ , oceniano tylko w badaniu RAPID2 – po 24 tygodniach obserwacji wartość  $DAS28<2,6$  w grupie CZP uzyskało więcej pacjentów niż w grupie PLC i wynik był na granicy istotności statystycznej (9% vs <1%, RB=11,87, NNT=11,68,  $p\leq 0,05$ ).

**Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności** – w badaniu RAPID1 po 16 tygodniach z grupy PLC wycofano istotnie statystycznie więcej pacjentów niż z grupy CZP (63% vs 21%, RR=0,34, NNH=2,40,  $p<0,05$ ). Po 52 tygodniach wynik nadal był istotny statystycznie na niekorzyść PLC względem CZP (71% vs 25%, RR=0,35, NNH=2,18,  $p<0,05$ ). W badaniu RAPID2 po 16 tygodniach z grupy PLC wycofano również istotnie statystycznie więcej pacjentów niż z grupy CZP (80% vs 20%, RR=0,25, NNH=1,68,  $p<0,05$ ). Po 24 tygodniach wynik nadal był istotny statystycznie na niekorzyść PLC względem CZP (84% vs 22%, RR=0,26, NNH=1,61,  $p<0,05$ ).

**Wyniki skuteczności klinicznej raportowane przez pacjenta** – w obu badaniach liczne parametry dotyczące oceny stanu zdrowia w czasie stosowania obu porównywanych interwencji oceniane były przez pacjentów z zastosowaniem odpowiednich kwestionariuszy lub skal. Wszystkie stanowiły drugorzędowe punkty końcowe. Wykazano istotną statystycznie przewagę CZP nad PLC dla takich parametrów, jak ocena funkcjonalności fizycznej w skali HQA-DI, jakość życia zależna od zdrowia mierzona w skali SF-36, ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta (PtGA), zmęczenie w skali FAS i ból reumatyczny w skali VAS, m.in. w minimalnej istotnej klinicznie różnicy (MCID) między pomiarem wejściowym a wyjściowym.

### **Wyniki bezpieczeństwa CZP vs PLC**

Badanie RAPID1, które trwało dłużej i do którego zrandomizowano więcej pacjentów niż do badania RAPID2, w odniesieniu do pewnych wyników bezpieczeństwa wykazywało istotność statystyczną na niekorzyść CZP w porównaniu do PLC. Sytuacja taka nie miała miejsca w badaniu RAPID2 (wyniki były niepewne lub wykazywano brak istotności statystycznej).



W badaniu RAPID1 w grupie CZP obserwowano istotnie statystycznie częściej niż w grupie PLC: zdarzenia niepożądane ogółem (75% vs 58%, RR=1,29, NNH=5,90), ciężkie zdarzenia niepożądane (11% vs 6%, RR=2,08, NNH=16,80) oraz infekcje (44% vs 26%, RR=1,67, NNH=5,72). W odniesieniu do występowania nowotworów złośliwych, w badaniu tym nie stwierdzono pomiędzy badanymi grupami różnic istotnych statystycznie (w ujęciu procentowym: 2% w grupie CZP vs 1% w grupie PLC). Dla takich pomiarów, jak wycofanie z badania z powodu zdarzenia niepożądanego i ciężkich infekcji nie ma pewności co do poziomu istotności statystycznej, jakkolwiek w grupie CZP w ujęciu procentowym więcej pacjentów doświadczało tych efektów niż w grupie PLC (odpowiednio 4% vs 2% i 4% vs 1%).

Jak stwierdzono powyżej, w badaniu RAPID2 nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami lub nie było pewności co do poziomu istotności. Jednakże w grupie CZP w ujęciu procentowym stwierdzano poszczególne efekty uboczne częściej niż w grupie PLC i tak w odniesieniu do:

- wycofania z badania ogółem w grupie CZP wystąpiły u 5% pacjentów, w grupie PLC – u 2%,
- zdarzenia niepożądane ogółem w grupie CZP wystąpiły u 56% pacjentów, w grupie PLC – u 53%,
- ciężkie zdarzenia niepożądane w grupie CZP wystąpiły u 7% pacjentów, w grupie PLC – u 3%,
- infekcje w grupie CZP wystąpiły u 28% pacjentów, w grupie PLC – u 21%,
- nowotwory złośliwe w grupie CZP wystąpiły u <1% pacjentów, w grupie PLC – u 1%,

Dla ciężkich infekcji nie było pewności co do poziomu istotności w różnicach między ocenianymi grupami, jakkolwiek w grupie CZP w ujęciu procentowym stwierdzano takie zdarzenia częściej niż w grupie PLC (3% vs 0%).

W przeprowadzonej w ramach analizy skuteczności ocenie śmiertelności pacjentów w obu badaniach nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą CZP a PLC w żadnym z badań.

European Public Assessment Report dla Cimzia przedstawia zapisy Planu Zarządzania Ryzykiem zawierającym Plan Minimalizacji Ryzyka, zatem działania, jakie podmiot odpowiedzialny dla leku Cimzia musi wdrożyć w momencie wprowadzenia go na rynek w celu minimalizacji ryzyka wystąpienia pewnych zagrożeń związanych z bezpieczeństwem stosowania CZP. Do tych działań należy m.in. prowadzenie programu edukacyjnego dla personelu medycznego i pacjentów na temat ryzyka wystąpienia infekcji (określone jako istotne zidentyfikowane ryzyko), w tym ciężkich infekcji oportunistycznych, nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków, zastoinowej niewydolności serca i zdarzeń niedokrwiennych, zaburzeń demielinizacyjnych, anemii aplastycznej, pancytopenii, neutropenii, trombocytopenii, leukopenii, ciężkich krwawień, toczenia i zespołów toczniopodobnych, reaktywacji WZW typu B (określone jako istotne potencjalne ryzyko).

EPAR Cimzia podsumowuje, że profil bezpieczeństwa CZP jest zbliżony do tego dla innych I TNFalfa. Infekcje, włączając przypadki infekcji ciężkich i oportunistycznych, były najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi/ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w nadaniach nad CZP. Częstość występowania gruźlicy u pacjentów stosujących CZP wydaje się być wysoka, jednak osoby rekrutowane do badań często pochodziły z krajów podwyższonego ryzyka i wykazywały pozytywny test PPD w czasie wejścia do badania. Ponadto, w odniesieniu do wzrostu częstości występowania nowotworów złośliwych, jest to również ryzyko typowe dla I TNFalfa. Jakkolwiek, aby w pełni ocenić ryzyko, konieczne są dane z dłuższego okresu obserwacji. Stwierdzono także nieznacznie wyższy odsetek patologicznych krwawień w obrębie macicy u osób stosujących CZP.

Ostatecznie, ChPL dla Cimzia ustalona w oparciu o wyniki wszystkich badań prowadzonych nad lekiem stwierdza, że do częstych działań niepożądanych tego leku należą: zakażenia bakteryjne, wirusowe, zaburzenia przebiegające z eozynofilią, leukopenia, ból głowy, zaburzenia czucia, nadciśnienie tętnicze, nudności, zapalenie wątroby, wysypka, gorączka, ból, osłabienie, świąd, reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

#### **Wyniki porównań pośrednich CZP vs ADA, CZP vs ETN, CZP vs INF**

Wnioskodawca przeprowadził porównania pośrednie badań nad CZP poprzez wspólny komparator –PLC – z badaniami nad ADA, ETN oraz INF. Do ich wyników należy jednak podchodzić z ostrożnością – jak każde porównania pośrednie niosą ze sobą ryzyko wypaczenia wyników (pacjenci nie podlegają ocenie wg jednolitych zasad tego samego badania klinicznego). Ponadto, jak zauważyli analitycy AOTM, badania nad ADA, ETN i INF często charakteryzowały się włączaniem pacjentów z dłuższym stażem chorobowym, czyli dłuższą średnią lub medianą trwania RZS przed włączeniem do badań, w porównaniu do badań nad CZP: w dwóch badaniach nad ADA na cztery włączone różnica względem badań nad CZP była nawet dwukrotna, podobnie jak w jednym z trzech badań nad ETN, w odniesieniu do INF pacjenci właściwie we wszystkich włączonych badaniach dłużej chorowali od pacjentów włączonych do badań nad CZP – średnio od 1 roku do 3 lat. Zatem leczenie za pomocą ADA, ETN i INF w takich populacjach mogło być mniej skuteczne niż w populacji takiej, jaka była włączona do badań nad CZP, co może prowadzić do przeszacowania wyników skuteczności na korzyść CZP w porównaniach pośrednich, szczególnie gdy weźmie się pod uwagę specyficzną konstrukcję badań and CZP – obligatoryjne usuwanie z badań pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie do 16 tygodnia.

Inną kwestią jest fakt włączania do porównań stosunkowo wielu badań nad ADA, ETN i IFN, które nie były prowadzone na rasie kaukaskiej, a na populacjach azjatyckich, lub które rekrutowały stosunkowo niewielu pacjentów. W stosunkowo wielu badaniach nie podawano także wielu szczegółów, np. w odniesieniu do metodyki ich prowadzenia, długości trwania choroby, liczby przyjmowanych DMARD.

Wyniki porównań pośrednich wykonanych przez wnioskodawcę są następujące:

- CZP vs ADA: spośród wszystkich analizowanych punktów końcowych stwierdzono jedynie, że szansa uzyskania odpowiedzi ACR20 w grupie CZP była istotnie statystycznie wyższa niż w grupie ADA po 3 miesiącach obserwacji (OR = 2,05 [1,28; 3,28]).
- CZP vs ETN: spośród wszystkich analizowanych punktów końcowych stwierdzono, że:
  - szansa uzyskania odpowiedzi ACR20 była znamienne statystycznie wyższa w badaniach dotyczących CZP w porównaniu z ETN po 12 miesiącach obserwacji (OR = 4,04 [2,10; 7,78]).
  - szansa uzyskania odpowiedzi ACR50 była znamienne statystycznie wyższa w badaniach dotyczących CZP w porównaniu z ETN po 12 miesiącach obserwacji (OR = 2,61 [1,32; 5,16]).
  - szansa uzyskania odpowiedzi ACR70 była znamienne statystycznie wyższa w badaniach dotyczących CZP w porównaniu z ETN po 6 miesiącach obserwacji (OR = 3,63 [1,50; 8,80]).
  - wykazano znamienne statystycznie różnicę na korzyść CZP w porównaniu z ETN dla 12 miesięcy obserwacji (OR = 4,29 [1,20; 7,38]) w klinicznie istotnej odpowiedzi wg HAQ-DI.
  - dla 12 miesięcy obserwacji wykazano, że CZP istotnie statystycznie zwiększa szansę wycofania z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (OR = 4,15 [1,06; 16,21]).
  - dla 12 miesięcy obserwacji wykazano, że CZP istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych (OR = 2,18 [1,21; 3,94]).
  - wykazano, że CZP w porównaniu z ETN istotnie statystycznie zwiększa szansę wystąpienia ciężkich zdarzeń nieporządných po 12 miesięcy obserwacji (OR = 3,31 [1,32; 8,33]).
  - dla 12 miesięcy obserwacji zaobserwowano, że CZP w sposób istotny statystycznie zwiększa szansę wystąpienia infekcji (OR = 1,99 [1,16; 3,41]).
- CZP vs INF: spośród wszystkich analizowanych punktów końcowych stwierdzono, że:
  - po 6 miesiącach obserwacji szansa uzyskania odpowiedzi ACR20 w grupie CZP była istotnie statystycznie wyższa niż w grupie leczonej INF (OR = 2,70 [1,65; 4,41]).
  - po 6 miesiącach obserwacji szansa uzyskania odpowiedzi ACR50 w grupie CZP była istotnie statystycznie wyższa niż w grupie leczonej INF (OR = 2,03 [1,06; 3,89]).
  - po 6 miesiącach obserwacji wykazano statystycznie istotną różnicę na korzyść CZP dla ACR70 (OR = 3,29 [1,24; 8,71]).
  - stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy ocenianymi interwencjami w bezwzględnej zmianie wskaźnika DAS28 na korzyść CZP (WMD = -1,00 [-1,52; -0,48]) dla okresu obserwacji wynoszącego 6 miesięcy.
  - po 12 miesiącach obserwacji różnica pomiędzy ocenianymi interwencjami w ilości ciężkich zdarzeń niepożądanych osiągnęła poziom istotności statystycznej na korzyść INF (OR = 4,63 [1,57; 13,62]).
  - różnica w liczbie ciężkich infekcji osiągnęła poziom istotności statystycznej po 12 miesiącach obserwacji na korzyść INF (OR = 16,12 [1,78; 145,79]).

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W ramach przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, autorzy AW przeszukali bazę Medline via PubMed oraz dodatkowo bazę informacji medycznych NHS Evidence dostępną przez stronę brytyjskiej agencji NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). W wyszukiwaniu pominięte zostały takie potencjalne bazy danych jak: Cochrane Library, CRD (Centre for Reviews and Dissemination), CEAR (Cost-Effectiveness Analysis Registry), NIHR (National Institute for Health and Research), portale internetowe innych - poza NICE - zagranicznych agencji oceny technologii medycznych.

W strategii użyto co do zasady prawidłowych słów kluczowych oraz operatorów Boole'a,<sup>1</sup> zidentyfikowano natomiast błąd w łączeniu kwerend: hasła odnośnie do populacji (wers #25) oraz typu wyszukiwanych opracowań (wers #26) zamiast z zapytaniem zawierającym interwencję i komparatory (wers #35) zostały połączone z zapytaniem o nieznaną zawartości (wers #36). Trudno ustalić jaki miało to wpływ na wyniki przeszukiwania, ponieważ liczbę wyszukanych rekordów wnioskodawca podaje łącznie dla obu

<sup>1</sup> Zalecane jednak byłoby: posłużenie się jako słowami kluczowymi również nazwami handlowymi leków, użycie deskryptorów oraz funkcji MESH.

przeszukiwanych baz danych (1508 publikacji), natomiast niemożliwe było powtórzenie przez AOTM wyszukiwania w bazie NHS Evidence, która wymaga specjalnej subskrypcji. Powtórzenie wyszukiwania przez analityków AOTM z użyciem kwerendy z wersu #35 zamiast błędnego wersu #36 w samej bazie Medline dało 533 rekordy.

Zidentyfikowano także niespójności w opisie wnioskodawcy dotyczącym procesu selekcji opracowań – w tekście zawarto informację, że na podstawie analizy pełnych tekstów w AW uwzględniono 27 opracowań stanowiących analizy ekonomiczne dotyczące leków anty-TNF $\alpha$ , w schemacie QUORUM podano, że publikacji takich było 29 (choć na podstawie wyliczenia wynika, że chodziło o 28 publikacji – 71 publikacji wykluczonych z 99 poddanych analizie pełnotekstowej), a w tabeli zawierającej zestawienie odnalezionych analiz ekonomicznych wnioskodawca opisał 22 analizy (i na taką ilość odnalezionych analiz powołuje się również w części dotyczącej walidacji konwergencji modelu).

Co najistotniejsze, w wyniku przeprowadzonego przeglądu zidentyfikowano tylko jedno doniesienie naukowe dotyczące użyteczności kosztowej stosowania certolizumabu pegol w rozważanym wskazaniu (Connock 2009). Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 35. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
<p>Connock 2009</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> opracowanie niezależne</p>	Wielka Brytania	Certolizumab pegol (CZP) versus inne biologiczne leki modyfikujące (adalimumab, infliksymab, etanercept, rytuksymab) w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX)	<p>Analiza użyteczności kosztów (model Markowa).</p> <p>Perspektywa płatnika publicznego (<i>National Health Service</i> oraz <i>Personal Social Services</i>).</p> <p>Źródło danych o skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RAPID 1</li> <li>• RAPID 2</li> <li>• FAST4WARD</li> </ul>	<p>Scenariusz A, [redacted] wykazał, że certolizumab pegol w skojarzeniu z metotreksatem dominuje nad innymi kombinacjami leków, poza skojarzeniem rytuksymabu z metotreksatem, które jest kosztowo użyteczne poniżej progu w wysokości £9072. Certolizumab w monoterapii jest użyteczny kosztowo przy przyjęciu progu opłacalności w wysokości £31 582, powyżej tej granicy kosztowo użyteczny jest etanercept.</p> <p>W scenariuszu B ([redacted]), CZP + MTX dominuje tylko nad infliksymabem + MTX. CZP w monoterapii jest kosztowo użyteczny poniżej progu £3991 per QALY, powyżej tej granicy kosztowo użyteczny jest etanercept.</p> <p>[redacted]</p> <p><b>W opracowaniu podkreślono, że ze względu na brak porównań bezpośrednich oraz niską moc porównań pośrednich pomiędzy rozpatrywanymi technologiami, brak jest dowodów przesądzających o wyższości któregoś z modyfikujących leków biologicznych nad innymi. W analizie producenta powinna być znaleźć zastosowanie metaanaliza sieciowa, pozwalająca na uchwycenie wpływu na wyniki czynników prognostycznych wynikających z charakterystyki populacji w poszczególnych badaniach. Również nieuwzględnienie efektów i kosztów zdarzeń niepożądanych może faworyzować CZP.</b></p>

Dodatkowo wyszukane publikacje dotyczące technologii alternatywnych wobec certolizumabu pegol zapewniły przydatny wgląd w stosowane w analizach metody modelowania i założenia konstrukcji modelu.

Przeprowadzenie walidacji konwergencji analizy ekonomicznej wnioskodawcy względem odnalezionych analiz ekonomicznych najbardziej zbliżonych pod kątem populacji oraz schematu postępowania w trakcie terapii biologicznej wykazało zróżnicowanie wyników w poszczególnych analizach. Jest to prawdopodobnie

konsekwencją odmiennych założeń przyjętych w modelach Markowa zastosowanych w zidentyfikowanych opracowaniach, mianowicie:

- w analizach przyjęto, że po wyłączeniu z terapii lekiem anty-TNF $\alpha$  pacjent leczony jest kolejnymi lekami DMARD bądź przechodzi do leczenia paliatywnego, w którym pozostaje do końca życia; w analizie wnioskodawcy przyjęto w tym przypadku stosowanie wyłącznie metotreksatu (bez możliwości stosowania pozostałych leków typu DMARD) do końca życia pacjenta; założenie takie zostało podyktowane brakiem danych dotyczących schematu leczenia pacjentów z RZS po niepowodzeniu leczenia biologicznego; w analizie uwzględniono metotreksat, gdyż jest on najczęściej stosowany w Polsce w leczeniu RZS (zgodnie z opinią anonimowego eksperta z dziedziny reumatologii oraz na podstawie danych epidemiologicznych), a zarazem jest najtańszym lekiem DMARD,
- w analizach uwzględniano zróżnicowane długości cykli – odmienne podejście w tym aspekcie może wpływać na uzyskane wyniki; w AW – powołując się na aktualną praktykę monitorowania terapii biologicznej w Polsce - obrano cykle 3-miesięczne,
- w opracowaniu *Lekander 2010* porównywano infliksymab z brakiem leczenia, w związku z tym w przeprowadzonej analizie ekonomicznej uwzględniono zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem infliksymabu; w analizie wnioskodawcy nie uwzględniono zdarzeń niepożądanych powołując się na wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej, gdzie nie wykazano istotnych statystycznie różnic w bezpieczeństwie porównywanych interwencji w trakcie pierwszych 6 miesięcy trwania terapii,
- w pracy *Brennan 2004* oraz *Wong 2002* nie wskazano nazwy kwestionariusza użytego do pomiaru użyteczności stanu zdrowia, w pozostałych analizach użyteczność wyznaczono na podstawie liniowej zależności pomiędzy wartościami kwestionariuszy HAQ i HUI-3 (w publikacji *Bansback 2005*) oraz HAQ i EQ-5D (w publikacji *Kaczor 2007*), a także na podstawie rozbudowanej zależności wyniku kwestionariusza EQ-5D od wielu zmiennych (w tym charakterystyki pacjenta i stosowanej terapii) - w analizie *Connock 2009* i *Marra 2007*; w AW skorzystano z liniowej zależności między wartością HAQ i wynikiem kwestionariusza EQ-5D.

Próby dostosowania założeń analizy wnioskodawcy i analiz wyselekcjonowanych na podstawie przeglądu systematycznego (w zakresie przyjętych użyteczności stanu zdrowia) doprowadziły do zbliżenia wyników AW z publikacjami *Bansback 2005*, *Marra 2007* oraz *Lekander 2010*, tym niemniej fakt że odnalezione **analizy ekonomiczne generowały wyniki o znacznym rozrzucie pomiędzy sobą** nasuwa wątpliwości co do celowości przeprowadzania walidacji konwergencji w ogóle.

Analiza *Connock 2009*, która uzyskała akceptację ze strony NICE (z zastrzeżeniami) wykazała wyniki znacząco odmienne od pozostałych uwzględnionych analiz ekonomicznych, natomiast w zakresie uzyskanych wartości QALY przyniosła ona wyniki nie różniące się znacznie od AW.

## 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

### Cel analizy według wnioskodawcy

Zadeklarowanym przez wnioskodawcę celem analizy ekonomicznej była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych certolizumabu pegol w porównaniu z adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem w leczeniu dorosłych chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o przebiegu agresywnym, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs), w tym terapii metotreksatem, zgodnie z zapisami projektu programu lekowego „**Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M 05, M 06) certolizumabem pegol**” (zwanego dalej „projektem PL”).

### Technika analityczna

Pomimo, że wyniki analizy klinicznej nie pozwoliły na jednoznaczne przesądzenie o istnieniu statystycznie i klinicznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi terapiami (brak porównań bezpośrednich, różnice we wnioskach płynących z porównań pośrednich, różnice w ryzyku wyjściowym w grupach referencyjnych), wnioskodawca zdecydował o przeprowadzeniu probabilistycznej i deterministycznej analizy kosztów użyteczności (CUA), ze względu na sugestie płynące z porównań pośrednich, że skuteczność certolizumabu pegol może być wyższa niż innych leków anty-TNF $\alpha$ , przy mniej korzystnym profilu bezpieczeństwa. W razie stwierdzenia wpływu porównywanych terapii na jakość życia pacjentów metoda CUA ma priorytet zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia ws. minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją.

### Porównywane interwencje

Prawidłowo jako technologie alternatywne dla certolizumabu pegol dobrano refundowane w Polsce inne leki z grupy antagonistów TNF $\alpha$ : adalimumab, etanercept i infliksymab, stosowane podobnie jak CZP po

niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) – w tym metotreksatem, jako jednym z dwóch leków. Leki te, podobnie jak CZP, wymagają równoczesnego podawania metotreksatu, a w razie niemożliwości jego używania stosowane są w monoterapii (poza infliksymabem, który może być stosowany tylko z metotreksatem).

Przyjęto, że w razie braku odpowiedzi na leczenie co najmniej jednym z analizowanych leków, podejmowane jest leczenie rytuksymabem, co jest zgodne z projektem PL oraz z obowiązującym na dzień złożenia wniosku terapeutycznym programem zdrowotnym (TPZ) „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” określającym zasady terapii agresywnego RZS dotychczas refundowanymi lekami biologicznymi (adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem i rytuksymabem).

W praktyce klinicznej, pomimo dopuszczalności zastosowania rytuksymabu już w drugiej linii leczenia biologicznego jako alternatywy dla inhibitorów TNF $\alpha$ , najczęściej włączany jest on w leczeniu trzeci liniowym, gdyż jest to jedyny lek biologiczny dostępny na tym etapie.

### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (NFZ+pacjent), przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Ze względu na fakt, że koszt terapii lekami biologicznymi w ramach programu lekowego jest w całości pokrywany przez płatnika publicznego, jedynym uwzględnionym w analizie kosztem współdzielonym przez płatnika publicznego i pacjentów jest koszt terapii wspomagającej (metotreksatem). Ze względu na bardzo niski średni koszt dziennej terapii metotreksatem (0,11 zł dla płatnika publicznego lub 0,22 zł w przypadku współpłacenia), koszt ten uznano za pomijalny i nie uwzględniono go w analizie podstawowej.

### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy, właściwy dla choroby przewlekłej jaką jest RZS, gdzie koszty i efekty zdrowotne leczenia biologicznego ujawniają się przez cały okres życia pacjentów.

W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia dla krótszego horyzontu czasowego, celem oszacowania krótkoterminowej opłacalności ocenianych interwencji, która znacząco różni się od opłacalności długoterminowej, ze względu na malejący z upływem czasu koszt terapii lekami biologicznymi [m.in. ze względu na zróżnicowany schemat dawkowania infliksymabu (INF) i certolizumabu pegol (CZP) w trakcie terapii].

### Dyskontowanie

Zgodnie z Wytocznymi, w analizie przyjęto stopę dyskontową w wysokości 3,5% dla efektów zdrowotnych oraz 5% dla kosztów. Dyskontowano koszty sumaryczne i efekty zdrowotne dla każdego 3-miesięcznego cyklu w modelu.

### Koszty

W analizie uwzględnione zostały bezpośrednie koszty medyczne: koszty farmakoterapii lekami biologicznymi (koszty leków anti-TNF $\alpha$  oraz koszty rytuksymabu stosowanego w przypadku niepowodzenia leczenia lekami anti-TNF $\alpha$ ), koszty metotreksatu, koszty podania leków, koszty monitorowania terapii i kwalifikacji do leczenia, oraz nieujęte w kosztach farmakoterapii koszty hospitalizacji, koszty wizyt ambulatoryjnych, zabiegów specjalistycznych, rehabilitacji itp., jako świadczenia finansowane przez NFZ. W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, powołując się na wyniki analizy klinicznej gdzie nie wykazano istotnych statystycznie różnic w bezpieczeństwie porównywanych technologii w ciągu pierwszych 6 miesięcy ich stosowania.<sup>2</sup> Pominięte zostały koszty bezpośrednie niemedyczne oraz koszty pośrednie (brak perspektywy społecznej).

Koszt jednostkowy certolizumabu pegol został wyznaczony w oparciu o cenę zbytu netto zaproponowaną przez wnioskodawcę; koszty innych leków biologicznych aktualnie finansowanych ze środków publicznych uzyskano z katalogu substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych stanowiącego załącznik do zarządzenia Prezesa NFZ nr 10/2012/DGL z dnia 15 lutego 2012 r.

<sup>2</sup> [redacted] wykazaną dla wybranych punktów końcowych w zakresie bezpieczeństwa po 12 miesiącach trwania terapii uznano za [redacted], z uwagi na wyraźne różnice w ryzyku bazowym w grupach referencyjnych badań uwzględnionych odpowiednio dla certolizumabu pegol (RAPID 1), etanerceptu (TEMPO) i infliksymabu (ATTRACT 1999).

(adalimumab, etanercept, infliksymab, rytuksymab), zakładając przy tym, że sposób finansowania leczenia pacjentów z RZS lekami biologicznymi nie zmieni się w związku z zastąpieniem terapeutycznych programów zdrowotnych przez programy lekowe z dniem 1 lipca 2012 r.<sup>3</sup>

Koszt metotreksatu wyliczono w oparciu o obwieszenie Ministra Zdrowia z dnia 29 grudnia 2011 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (zgodnie z aktualnie obowiązującym obwieszczeniem koszt wziętego pod uwagę preparatu Trexan podawanego doustnie dodatkowo spadł).

Koszty podania leków, kwalifikacji do leczenia i monitorowania wyznaczono w oparciu o Zarządzenie Prezesa NFZ nr 10/2012/DGL z dnia 15 lutego 2012 r.

Koszty medyczne niezwiązane z leczeniem biologicznym oszacowano w oparciu o opracowanie *Kaczor 2007*, jako jedyne zawierające dane dla polskiej populacji. Z publikacji zaczerpnięto zależność kosztów medycznych niezwiązanych z leczeniem biologicznym od wartości wskaźnika niepełnosprawności HAQ pacjenta, ustaloną w oparciu o badanie ankietowe na próbie 92 chorych z różnie zaawansowanym RZS.

## Model

W analizie wykorzystany został model Markowa sporządzony w skoroszybie MS Excel® 2007.

Modelowanie przeprowadzono dla oceny zasadności stosowania certolizumabu pegol w miejsce adalimumabu, etanerceptu lub infliksymabu u osób z agresywnym RZS, symulując konsekwencje kliniczne i kosztowe porównywanych interwencji.

W modelu wyodrębniono 4 stany zdrowia:

7. „Anti-TNF $\alpha$  Treatment” – pacjent, znajdujący się w tym stanie, przyjmuje leczenie anty-TNF $\alpha$  (certolizumab pegol, adalimumab, etanercept lub infliksymab) przez maksymalny okres 5 lat,
8. „No Response” - stan, w którym znajduje się pacjent po zakończeniu leczenia biologicznego (lub w przerwie między kolejnymi terapiami biologicznymi w przypadku ich uwzględnienia w analizie),
9. „Rituximab” – pacjent, znajdujący się w tym stanie, stosuje leczenie rytuksymabem,
10. „Death” – stan absorbujący (zgon).

Założono 3-miesięczną długość cyklu oraz dożywotni horyzont czasowy.

Pacjent wprowadzany jest do modelu przez stan „Anti-TNF $\alpha$  Treatment”, gdzie poddawany jest terapii jednym z analizowanych leków anty-TNF $\alpha$  (certolizumabem pegol, adalimumabem, etanerceptem lub infliksymabem). W wyniku leczenia pacjent może uzyskać adekwatną odpowiedź, bądź leczenie może okazać się nieskuteczne. W przypadku uzyskania adekwatnej odpowiedzi na zastosowaną terapię pacjent pozostaje w aktualnym stanie aż do zakończenia podjętej terapii, w przeciwnym przypadku stosowana terapia jest przerywana. Czas trwania terapii lekiem anty-TNF $\alpha$  w przypadku uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie wyznaczono na podstawie rozkładu Weibulla, z przyjęciem okresu 5-letniego jako maksymalnego.

Po przerwaniu terapii – w związku z upływem wyznaczonego czasu jej trwania lub w przypadku braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie pacjent przechodzi do stanu:

- „No Response” – przejście możliwe w przypadku przyjęcia w opcjach modelu przerwy między kolejnymi terapiami biologicznymi długości większej od zera; przejście może nastąpić wówczas w każdym cyklu po zakończeniu stosowanej terapii lekiem anty-TNF $\alpha$ ;

<sup>3</sup> Przywołane zarządzenie było aktualne na dzień złożenia wniosku (24 lutego 2012 r.), wycena punktowa jednostki leku dla adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu i rytuksymabu w wysokości odpowiednio 5,1875; 2,0110; 2,1138 i 1,0595 nie zmieniła się również zgodnie z zarządzeniem nr 24/2012 z dnia 27 kwietnia 2012 r. Tym niemniej od dnia 1 lipca 2012 r. nastąpiła zmiana zasad rozliczania świadczeń w ramach programów lekowych (dotychczasowych terapeutycznych programów zdrowotnych) oraz w niewielkim stopniu zmieniły się ceny technologii alternatywnych, patrz pkt 4.5.4. *Obliczenia własne Agencji poniżej.*

- „Rituximab” – przejście możliwe w przypadku przyjęcia w opcjach modelu przerwy między kolejnymi terapiami biologicznymi długości zero; przejście może nastąpić w każdym cyklu, w przypadku zakończenia stosowanej terapii lekiem anti-TNF $\alpha$ ;
- „Death” – w przypadku zgonu, przejście możliwe po każdym cyklu modelu.

W stanie „No response” znajduje się pacjent po zakończeniu terapii lekiem anti-TNF $\alpha$  lub terapii rytuksymabem (również w wypadku przerwy pomiędzy terapiami biologicznymi w sytuacji jej uwzględnienia).

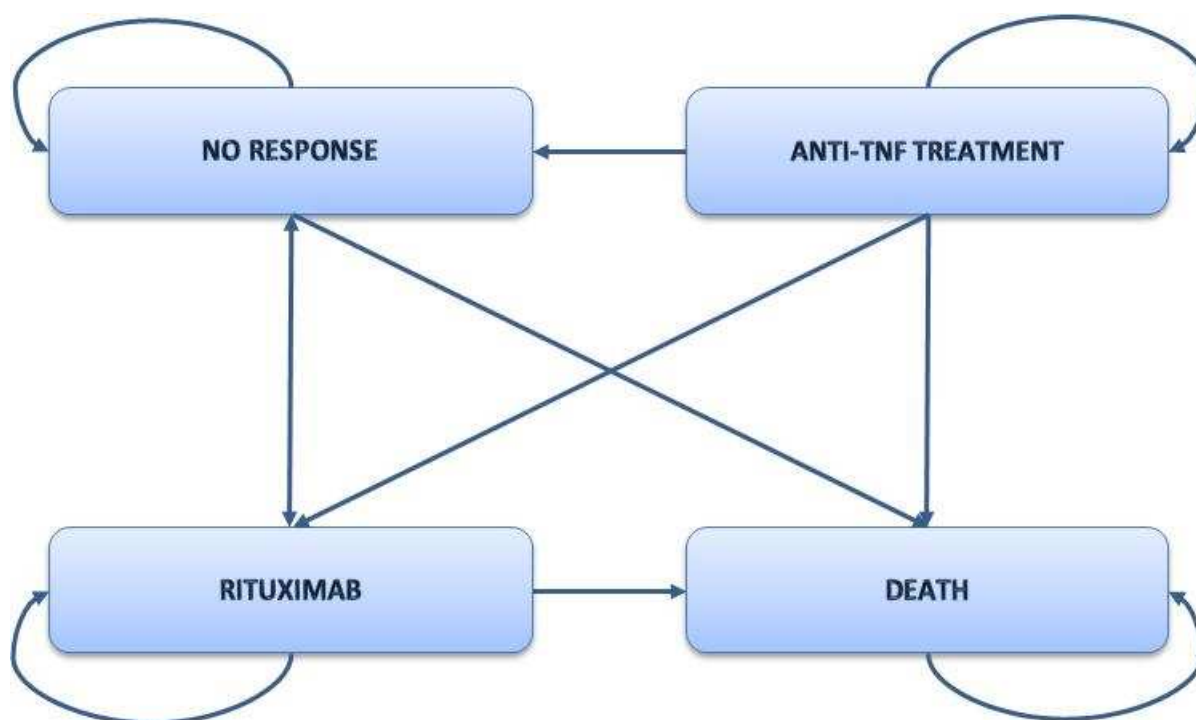
Pacjent może pozostać w stanie „No response”, lub przejść do stanu „Rituximab” lub „Death”. Terapia rytuksymabem podejmowana jest po zakończeniu terapii lekiem anti-TNF $\alpha$ . Założono, że czas od podania pierwszej dawki rytuksymabu do podania ostatniej dawki tego leku wynosi maksymalnie 5 lat, tzn. 20 cykli w modelu niezależnie od osiągniętej odpowiedzi na stosowane leczenie. U pacjentów, którzy uzyskali adekwatną odpowiedź na leczenie po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii (moment oceny efektywności terapii rytuksymabem zgodnie z TPZ) jest ona kontynuowana, w przeciwnym przypadku terapia jest przerywana. Długość czasu trwania terapii rytuksymabem u pacjentów z adekwatną odpowiedzią na leczenie określono na podstawie rozkładu Weibulla. W przypadku zakończenia terapii pacjent nie może podjąć kolejnego kursu terapii rytuksymabem.

Po okresie maksymalnie 5 lat terapii rytuksymabem pacjent przechodzi do stanu „No response” – we wszystkich przypadkach poza zgonem – lub do stanu „Death”.

W każdym cyklu modelu pacjentowi przypisuje się koszty terapii metotreksatem i koszty medyczne niezwiązane z leczeniem biologicznym oraz, o ile w danym cyklu prowadzona jest terapia biologiczna, koszty leków, koszty podawania leków, koszty monitorowania terapii oraz w cyklach, w których terapia biologiczna jest rozpoczynana, koszty kwalifikacji do leczenia biologicznego. Pacjentom przypisano ponadto użyteczności stanów zdrowia, z uwzględnieniem wyników prowadzonej terapii oraz postępującej progresji objawów choroby.

Uproszczony schemat modelu Markowa przedstawia się poniżej.

Rys. 1. Schemat modelu Markowa zastosowanego w AW



Najważniejsze parametry przyjęte w modelu zebrano w tabeli poniżej. Dane dotyczące efektywności leków biologicznych określono dla momentu w którym oceniana jest skuteczność terapii zgodnie z schematem monitorowania leczenia określonym w projekcie PL dla certolizumabu pegol (3 miesiąc) oraz w już funkcjonującym TPZ dla technologii alternatywnych (3 miesiąc dla adalimumabu, etanerceptu i infliksimabu, 6 dla rytuksymabu). Dane odnośnie do 2., 4. i 8. tygodnia terapii posłużyły do wyznaczenia tempa osiągania danej odpowiedzi ACR. Wyniki uwzględnionych badań klinicznych sugerują, że początkowo po rozpoczęciu

terapii odsetki pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie znacząco rosną (aż do 3 miesiąca trwania terapii), a następnie stabilizują się i utrzymują stały poziom.

Tabela 36. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr		Wartość		Źródło
<b>Charakterystyka wyjściowa populacji</b>				
Wiek [lat]		<b>54,98</b>		Rupiński 2005, Olewicz-Gawlik 2007, Kowalczyk 2009, Prajs 2006, Sokka 2008, Targońska-Stepniak 2011, Niewada 2009
Waga [kg]		<b>69,5</b>		Niewada 2009
HAQ		<b>1,62</b>		RAPID1 2008, RAPID2 2009, ARMADA 2003, Keystone 2004, Kim 2007, Chen 2009, TEMPO 2004, Lan 2004, ATTRACT 1999
Płeć (kobieta) [%]		<b>81,01</b>		Rupiński 2005, Olewicz-Gawlik 2007, Kowalczyk 2009, Prajs 2006, Sokka 2008, Targońska-Stepniak 2011, Niewada 2009
<b>Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie w 2, 4 i 8 tygodniu terapii</b>				
ACR20 [%]	2	Certolizumab pegol	<b>44,47</b>	RAPID1 2008, RAPID2 2009
	4		<b>63,29</b>	
	8		<b>71,99</b>	
	2	Adalimumab	<b>25,81</b>	ARMADA 2003, Keystone 2004, Kim 2007, Chen 2009
	4		<b>42,37</b>	
	8		<b>54,19</b>	
	2	Etanercept	<b>29,85</b>	Weinblatt 1999, Lan 2004, TEMPO 2004
	4		<b>39,59</b>	
	8		<b>46,07</b>	
	2	Infliksymab	<b>38,13</b>	Abe 2006, START 2006, ATTRACT 1999
	4		<b>50,67</b>	
	8		<b>59,70</b>	
2	Placebo	<b>11,40</b>	RAPID1 2008, RAPID2 2009, ARMADA 2003, Keystone 2004, Kim 2007, Chen 2009, TEMPO 2004, Abe 2006, ATTRACT 1999	
4		<b>19,20</b>		
8		<b>27,19</b>		
ACR50 [%]	2	Certolizumab pegol	<b>8,81</b>	RAPID1 2008, RAPID2 2009
	4		<b>15,68</b>	
	8		<b>30,97</b>	
	2	Adalimumab	<b>5,71</b>	ARMADA 2003, Keystone 2004, Kim 2007, Chen 2009
	4		<b>12,42</b>	



	8		<b>25,70</b>		
	2	Etanercept	<b>7,85</b>	Weinblatt 1999, Lan 2004, TEMPO 2004	
	4		<b>16,71</b>		
	8		<b>21,92</b>		
	2	Inflixymab	<b>15,53</b>	Abe 2006	
	4		<b>22,26</b>		
	8		<b>31,10</b>		
	2	Placebo	<b>1,92</b>	RAPID1 2008, RAPID2 2009, ARMADA 2003, Keystone 2004, Kim 2007, Chen 2009, TEMPO 2004, Abe 2006	
	4		<b>3,09</b>		
	8		<b>7,14</b>		
	ACR70 [%]	2	Certolizumab pegol	<b>1,32</b>	RAPID1 2008, RAPID2 2009
		4		<b>3,52</b>	
8		<b>11,78</b>			
2		Adalimumab	<b>0,72</b>	ARMADA 2003, Keystone 2004, Kim 2007, Chen 2009	
4			<b>1,60</b>		
8			<b>6,11</b>		
2		Etanercept	<b>2,52</b>	Weinblatt 1999, Lan 2004, TEMPO 2004	
4			<b>5,83</b>		
8			<b>8,78</b>		
2		Inflixymab	<b>2,52</b>	Abe 2006, START 2006, ATTRACT 1999	
4			<b>5,83</b>		
8			<b>11,78</b>		
2		Placebo	<b>0,34</b>	RAPID1 2008, RAPID2 2009, ARMADA 2003, Keystone 2004, Kim 2007, Chen 2009, TEMPO 2004, Abe 2006	
4			<b>0,67</b>		
8	<b>1,80</b>				
<b>Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie w momencie oceny efektywności terapii, tj. w 3 i 6 miesiącu leczenia</b>					
ACR20 [%]	3	Certolizumab pegol	<b>80,55</b>	RAPID1 2008, RAPID2 2009	
	6		<b>82,50</b>		
	3	Adalimumab	<b>66,85</b>	ARMADA 2003, Keystone 2004, Kim 2007, Chen 2009	
	6		<b>66,62</b>		
	3	Etanercept	<b>65,23</b>	Weinblatt 1999, Lan 2004, TEMPO 2004	
	6		<b>57,53</b>		

	3	Infliksymab	<b>70,08</b>	Abe 2006, START 2006, ATTRACT 1999
	6		<b>63,59</b>	
	3	Placebo	<b>31,19</b>	RAPID1 2008, RAPID2 2009, ARMADA 2003, Keystone 2004, Kim 2007, Chen 2009, Weinblatt 1999, Lan 2004, TEMPO 2004, Abe 2006
	6		<b>30,82</b>	
ACR50 [%]	3	Certolizumab pegol	<b>50,28</b>	RAPID1 2008, RAPID2 2009
	6		<b>59,69</b>	
	3	Adalimumab	<b>37,15</b>	ARMADA 2003, Keystone 2004, Kim 2007, Chen 2009
	6		<b>52,47</b>	
	3	Etanercept	<b>53,42</b>	Weinblatt 1999, Lan 2004, TEMPO 2004
	6		<b>44,72</b>	
	3	Infliksymab	<b>38,90</b>	Abe 2006, START 2006, ATTRACT 1999
	6		<b>42,20</b>	
	3	Placebo	<b>11,84</b>	RAPID1 2008, RAPID2 2009, ARMADA 2003, Keystone 2004, Kim 2007, Chen 2009, Weinblatt 1999, Lan 2004, TEMPO 2004, Abe 2006
	6		<b>14,23</b>	
ACR70 [%]	3	Certolizumab pegol	<b>26,01</b>	RAPID1 2008, RAPID2 2009
	6		<b>41,15</b>	
	3	Adalimumab	<b>10,95</b>	ARMADA 2003, Keystone 2004, Kim 2007, Chen 2009
	6		<b>30,28</b>	
	3	Etanercept	<b>11,89</b>	Weinblatt 1999, Lan 2004, TEMPO 2004
	6		<b>16,13</b>	
	3	Infliksymab	<b>26,70</b>	Brak danych, konserwatywnie przyjęto maksymalny odsetek dla ACR70 pozostałych leków anti-TNF $\alpha$
	6		<b>17,49</b>	
	3	Placebo	<b>3,01</b>	RAPID1 2008, RAPID2 2009, ARMADA 2003, Keystone 2004, Kim 2007, Chen 2009, Weinblatt 1999, Lan 2004, TEMPO 2004, Abe 2006
	6		<b>5,97</b>	
<b>Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie rytuksymabem w 4 tygodniu terapii</b>				
ACR20 [%]	4	Rytuksymab	<b>45,66</b>	DANCER 2006, REFLEX 2006, Strand 2006, Edwards 2004
		Placebo	<b>44,3</b>	
ACR50 [%]	4	Rytuksymab	<b>20,39</b>	
		Placebo	<b>15,6</b>	
ACR70 [%]	4	Rytuksymab	<b>7,02</b>	
		Placebo	<b>4,7</b>	

Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie rytuksymabem w 3 i 6 miesiącu terapii				
ACR20 [%]	3	Rytuksymab	<b>47,99</b>	DANCER 2006, REFLEX 2006, Strand 2006, Edwards 2004
	6		<b>55,01</b>	
	3	Placebo	<b>19,90</b>	
	6		<b>23,42</b>	
ACR50 [%]	3	Rytuksymab	<b>22,82</b>	
	6		<b>31,88</b>	
	3	Placebo	<b>7,46</b>	
	6		<b>8,26</b>	
ACR70 [%]	3	Rytuksymab	<b>6,71</b>	
	6		<b>16,53</b>	
	3	Placebo	<b>3,48</b>	
	6		<b>2,75</b>	
Użyteczność stanów zdrowia				
Współczynniki regresji liniowej oddające zależność wartości HAQ i użyteczności stanu zdrowia mierzonej za pomocą kwestionariusza EQ-5D, rozkład normalny <sup>4</sup>		Współczynnik kierunkowy █████ Wyraz wolny █████		Kobelt 2004, Kobelt 2008, Marra 2004, Hurst 1997, Ariza-Ariza 2006, Bansback 2007, Jacobsson 2007, Scott 2007, Standfield 2010, Witney 2006, Michaud 2006, Gonçalves Campolina 2009, Linde 2008, Kaplan 2005, Adams 2010, Carreno 2011, Lillegraven 2010, Wolfe 2010
Cena hurtowa brutto 1 mg leków anti-TNFa <sup>5</sup>				
Certolizumab pegol [zł]	█████		Propozycja wnioskodawcy	
Adalimumab [zł]	<b>50,91</b>		Zarządzenie Prezesa NFZ nr 10/2012/DGL z dnia 15 lutego 2012 r.	
Etanercept [zł]	<b>19,73</b>		Zarządzenie Prezesa NFZ nr 10/2012/DGL z dnia 15 lutego 2012 r.	
Infliksymab [zł]	<b>20,74</b>		Zarządzenie Prezesa NFZ nr 10/2012/DGL z dnia 15 lutego 2012 r.	
Dawkowanie antagonistów TNFα				

<sup>4</sup> Użyteczność stanu zdrowia dorosłych z reumatoidalnym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym modelowano w oparciu o zmiany wartości współczynnika niepełnosprawności HAQ, który na podstawie odnalezionych publikacji jest parametrem aktywności choroby istotnie korelującym z użytecznością stanu zdrowia.

<sup>5</sup> Cenę hurtową brutto wyliczono z uwzględnieniem marży hurtowej w wysokości 5%, która zgodnie z ustawą o refundacji będzie obowiązywać od 2014 r. (ze względu na dożywotni horyzont czasowy analizy). W przypadku już refundowanych adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu oznaczało to przeliczenie ich obecnych cen zawierających marżę w wysokości 7% z uwzględnieniem niższej marży w wysokości 5%. Ze względu na finansowanie w ramach TPZ, a w przypadku certolizumabu pegol zakładane finansowanie w ramach PL, ceny hurtowej nie przekształcano w cenę detaliczną brutto.

Certolizumab pegol	<b>400 mg podskórnice w tygodniach 0., 2. i 4., a następnie w dawce 200 mg podskórnice co 2 tygodnie</b>	Projekt PL
Adalimumab	<b>40 mg podskórnice co 2 tygodnie</b>	TPZ „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”
Etanercept	<b>50 mg podskórnice co tydzień</b>	TPZ „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”
Infliksymab	<b>3 mg/kg masy ciała w infuzji dożylniej w dniach 0., 14. i 42., a następnie w każdym kolejnym 56 dniu (co 8 tygodni)</b>	TPZ „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”
<b>Czas trwania terapii lekami anti-TNF<math>\alpha</math></b>		
Certolizumab pegol	<b>2,90</b>	Na podstawie średniego czasu trwania terapii pozostałymi lekami anti-TNF $\alpha$
Adalimumab	<b>2,39</b>	Kievit 2008, Marchesoni 2009, Hetland 2010, Du Pan 2007
Etanercept	<b>2,53</b>	Kievit 2008, Marchesoni 2009, Hetland 2010, Kristensen 2006, Du Pan 2007
Infliksymab	<b>2,35</b>	Kievit 2008, Marchesoni 2009, Hetland 2010, Kristensen 2006, Du Pan 2007, Zink 2005, Voulgari 2005, Brocq 2007, Figueiredo 2008, Vander Cruyssen 2006, Fernández-Nebro 2007, Ducoulombier 2007

**Ograniczenia według wnioskodawcy (pogrubienie tekstu – przyp. aut.):**

- Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących analizowane interwencje, efektywności leków biologicznych zastosowane w analizie ekonomicznej wyznaczono za pomocą modelowania statystycznego. Obliczenia przeprowadzono w oparciu o dane z randomizowanych badań klinicznych, w których porównywano poszczególne leki biologiczne z metotreksatem w leczeniu RZS.
- Badania kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa analizowanych leków anti-TNF $\alpha$  w leczeniu RZS wykazywały znaczne rozbieżności pod względem badanej populacji (wczesne/długotrwałe RZS), stosowanej interwencji (z MTX/z innym DMARD/bez DMARD) i okresu obserwacji. W celu określenia średnich efektywności porównywanych interwencji spośród wszystkich dostępnych badań klinicznych wybierano te prace, które pod względem opisywanej populacji (pacjenci z długotrwałym RZS) oraz stosowanego schematu leczenia (terapia biologiczna skojarzona z MTX) były zbliżone do uwzględnionych w odnalezionych badaniach klinicznych dla certolizumabu pegol.
- Pomiedzy badaniami włączonymi do analizy występowały znaczne różnice w ryzyku wyjściowym (w grupach referencyjnych). Ponadto badania wykazywały silną heterogeniczność wyników. Z uwagi na te trudności, do określenia efektywności analizowanych leków anti-TNF $\alpha$  zastosowano metodę korygującą rozbieżności między uwzględnionymi badaniami klinicznymi. Jak każda metoda statystyczna jest ona obciążona pewnym błędem, wynikającym z konieczności przyjęcia w przeprowadzanych obliczeniach określonych założeń matematycznych nie zawsze spełnionych w rzeczywistości.
- Z uwagi na brak danych klinicznych dla niektórych analizowanych punktów czasowych (3. miesiąc od rozpoczęcia terapii lekiem anti-TNF $\alpha$  oraz dodatkowo w ramach analizy wrażliwości: 6. miesiąc od podania pierwszej dawki leku biologicznego), w punktach tych przypisano efektywności leku z uwzględnionych badań określone dla najmniej odległego punktu czasowego. W szczególnych przypadkach oparto się na regresji liniowej wartości z sąsiednich punktów czasowych. Rzeczywiste prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie mogą być odmienne od wyznaczonych w ten sposób wartości.

- Do analizy klinicznej włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, metodyki, uwzględniające przynajmniej jeden z określonych w analizie klinicznej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia. Populację docelową dla certolizumabu pegol określono zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi oraz populację refundacyjną zgodnie z kryteriami wynikającymi z projektu PL, niemniej jednak kryteria włączenia badań odnośnie populacji zdefiniowano szerzej nie ograniczając się do stopnia zaawansowania choroby. Analiza kliniczna wykazała, iż badania RCT przeprowadzane były na szerszej populacji niż to określono we wskazaniach refundacyjnych.
- Zapisy obowiązującego TPZ zalecają przerywanie terapii u wszystkich pacjentów leczonych biologicznie, którzy uzyskali odpowiednio niską aktywność choroby (wartość DAS28<2,6), utrzymującą się przez okres przekraczający 6 miesięcy. Nieznany jest jednakże rozkład czasu trwania remisji i przebiegu choroby u pacjentów z RZS, którzy przerwali leczenie biologiczne zgodnie z tym zaleceniem, a także efekty zdrowotne osiągnięte po ponownym włączeniu do terapii biologicznej w przypadku nawrotu choroby (w szczególności ich związek z wynikami uzyskanymi w poprzednim kursie leczenia). Wprowadzenie tego elementu do analizy ekonomicznej w znacznym stopniu mogłoby wpłynąć na zwiększenie niepewności oszacowań, a tym samym osłabić wiarygodność obliczeń. Z uwagi na zalecenia NICE, dotyczące stosowania leków anty-TNF $\alpha$  w leczeniu pacjentów z RZS oraz europejskie standardy, tyżące się rozważanego wskazania, w analizie przyjęto, że pacjent leczony biologicznie, u którego uzyskana została niska aktywność lub stan remisji choroby nie zaprzestaje stosowania dotychczas podawanego leku biologicznego. **Przyjęte w analizie założenie jest wobec tego istotnie odmienne od podejścia, które obowiązuje w ramach aktualnego TPZ.** Główną konsekwencją nie uwzględnienia w analizie przerwy w stosowaniu leków biologicznych, wynikającej z wejścia pacjenta w stan remisji bądź niskiej aktywności choroby, jest najpewniej znaczne zawyżenie długości czasu trwania terapii tymi lekami, a zatem również wyznaczonych w analizie efektów zdrowotnych i kosztów ponoszonych na leczenie RZS. Przyjęte założenie, zdaje się jednakże nie wpływać na jakościowe wyniki przeprowadzanej analizy ekonomicznej w odniesieniu do wyników uzyskiwanych w tym aspekcie przy uwzględnieniu podejścia zgodnego z aktualną praktyką kliniczną w Polsce.
- **Kryteria oceny skuteczności leczenia RZS, wpisane w TPZ, projekt PL i stosowane w polskiej praktyce klinicznej - kryteria EULAR oparte na wskaźniku DAS i DAS 28 - są odmienne od uwzględnionych w odnalezionych badaniach klinicznych - kryteria ACR (American College of Rheumatology) oparte na skali ACR.** Z uwagi na brak danych odnośnie liczby pacjentów uzyskujących odpowiedź zgodnie z kryteriami EULAR, w analizie przyjęto, że odpowiedź pacjenta na zastosowane leki biologiczne w momencie oceny efektywności podjętej terapii mierzona jest zgodnie z kryteriami ACR (i jest równoznaczna uzyskaniu co najmniej 20-procentowej poprawy w skali ACR). Przejścia między stanami w pozostałych punktach czasowych w trakcie terapii biologicznej zdefiniowano w oparciu o wyznaczony dla poszczególnych leków biologicznych czas trwania terapii. **Uwzględnienie w analizie odmiennych kryteriów oceny efektywności podjętej terapii od obowiązujących aktualnie w Polsce może istotnie wpływać na uzyskany wynik.**
- Czas trwania terapii biologicznej w przeprowadzonej analizie kosztów-użyteczności wyznaczano za pomocą rozkładu Weibulla. **Wartości parametrów tego rozkładu, w sytuacji braku polskich źródeł danych w tym zakresie, określono na podstawie danych zgromadzonych w ramach europejskich rejestrów terapii biologicznych oraz długoterminowych badań obserwacyjnych.** Zaczepnięte z literatury zagranicznej dane odnośnie długości czasu trwania terapii biologicznych mogą być odmienne od rzeczywistych wyników osiąganych w tym zakresie w realiach polskiej praktyki klinicznej. Zasadniczą przyczyną takiej sytuacji są różnice występujące w sposobach postępowania w trakcie terapii biologicznej u pacjentów z RZS w Polsce i za granicą, w szczególności w razie wystąpienia remisji lub niskiej aktywności choroby. W ramach obowiązującej w Europie praktyki klinicznej rzadkością jest przerywanie stosowanej terapii biologicznej w takich przypadkach, podczas gdy w Polsce jest to wymogiem obowiązującego TPZ. Zastosowany w AW model matematyczny służący określeniu długości czasu trwania terapii biologicznej, z uwagi na jego ograniczone możliwości modelowania rzeczywistych warunków terapii oraz identyfikacji i uwzględniania mnogiej liczby czynników wpływających na długość jej trwania, stanowi kolejne ograniczenie analizy. Zarówno wykorzystane dane, jak i przyjęty sposób modelowania czasu trwania terapii poszczególnymi lekami biologicznymi mogą wpływać na uzyskane wyniki analizy.
- Nie odnaleziono danych dotyczących długości czasu trwania terapii certolizumabem pegol w leczeniu pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Podobna sytuacja miała miejsce w przypadku rytuksymabu – prawdopodobnie z powodu nieregularnego sposobu dawkowania tego leku w leczeniu RZS (tj. nierzadko różnych odstępów czasu występujących pomiędzy kolejnymi cyklami terapii tym lekiem). **Wobec braku wymienionych danych długość czasu trwania terapii dla certolizumabu pegol i rytuksymabu przyjęto w analizie zgodnie ze średnim czasem trwania terapii biologicznej oszacowanym dla pozostałych leków uwzględnionych w opracowaniu (adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu).** Założenie takie wydaje się szczególnie zasadne dla certolizumabu pegol ze względu na podobieństwa występujące w strukturze i działaniu tego leku oraz pozostałych analizowanych leków

anty-TNF $\alpha$ . Rzeczywiste długości czasu trwania terapii zarówno certolizumabem pegol, jak i rytuksymabem mogą być odmienne od uwzględnionych w analizie.

- Rytuksymab został uwzględniony w AW jako kolejna, po niepowodzeniu terapii lekami anty-TNF $\alpha$  linia terapeutyczna w leczeniu chorych na RZS. Czas trwania terapii tym lekiem po podaniu pierwszego kursu leczenia oszacowano, w warunkach braku danych właściwych dla rytuksymabu, zgodnie ze średnim czasem trwania terapii lekami anty-TNF $\alpha$ . Podanie kolejnych dawek rytuksymabu zgodnie z zapisami TPZ NFZ i charakterystyki produktu leczniczego należy uzależnić od osiągniętych wyników zdrowotnych. Kolejne cykle leczenia powinny następować nie częściej niż co 6 miesięcy, w przypadku słabnącej odpowiedzi pacjenta na zastosowane leczenie. Z uwagi na brak danych dotyczących długości okresów występujących pomiędzy kolejnymi cyklami terapii rytuksymabem w Polsce w analizie przyjęto, iż u pacjenta, który uzyskał odpowiedź na pierwszy kurs leczenia rytuksymabem, lek ten jest następnie podawany w równych, 6-ciomiesięcznych odstępach czasu aż do zakończenia terapii. Zastosowane podejście zostało podyktowane faktem, iż oszacowanie kosztów rytuksymabu nie było celem AW, a jedynie miało umożliwić zaprezentowanie w pełniejszym wymiarze relacji kosztowych pomiędzy certolizumabem pegol i uwzględnionymi w analizie komparatorami. Konsekwencją przyjętego założenia jest możliwe zawyżenie kosztów terapii rytuksymabem w badanej populacji. Dokładne oszacowanie kosztów tej terapii wiązałoby się jednakże z koniecznością przeprowadzenia dodatkowych badań, wykraczających poza zakres analizy.

- **W analizie podstawowej przyjęto, że maksymalny czas trwania terapii biologicznej (niezależnie od rodzaju zastosowanego leku) wynosi 5 lat.** W tym okresie, w przypadku spełnienia warunków kontynuacji leczenia pacjent podejmuje kolejne kursy terapii. Po upływie 5 lat od podania pierwszej dawki leku terapia, o ile nie została zakończona wcześniej, jest przerywana i pacjent nie może rozpocząć kolejnego kursu leczenia tym lekiem. **W rzeczywistości nie istnieją żadne ograniczenia czasowe dotyczące stosowania danej terapii biologicznej.** Wprowadzone w analizie ograniczenie zostało podyktowane faktem, iż zastosowany do modelowania długości czasu trwania terapii biologicznej rozkład Weibulla jest określony na całej dodatniej półosi układu współrzędnych, co wiąże się z możliwością uzyskania w szczególnych przypadkach długości czasu trwania terapii wykraczających poza jej realne wartości. Brak ograniczenia tego parametru mógłby prowadzić do zniekształcenia relacji kosztowych pomiędzy certolizumabem pegol i uwzględnionymi w analizie komparatorami.

- **W analizie przyjęto założenie, iż pacjent po rozpoczęciu terapii lekiem anty-TNF $\alpha$  jest leczony aż do momentu braku odpowiedzi na zastosowane leczenie lub zakończenia terapii zgodnie z wyznaczonym czasem trwania terapii danym lekiem. W takim przypadku nie może on już podjąć leczenia żadnym lekiem anty-TNF $\alpha$ . W rzeczywistości istnieje możliwość wystąpienia przerw w leczeniu, po których następuje ponowne włączenie do terapii.**

- Do modelowania naturalnego przebiegu choroby w analizie posłużono się wynikiem kwestionariusza HAQ. W analizie założono, iż wartość HAQ jest skorelowana z amerykańskimi kryteriami ACR. **Ponadto użyteczność stanu zdrowia, śmiertelność oraz koszty medyczne niezwiązane z leczeniem biologicznym traktowano w analizie jako funkcje wartości HAQ.** Mimo, że w wielu publikacjach odnaleziono poparcie dla tej tezy, w rzeczywistości wymienione zmienne mogą nie być bezpośrednio związane z wartością HAQ i na każdą z nich wpływają również inne czynniki.

- Odnaleziono dwie publikacje prezentujące konwersję poszczególnych odpowiedzi ACR (brak ACR20 oraz ACR20, ACR50 i ACR70) na odpowiadające im bezwzględne zmiany wyjściowej wartości HAQ (abstrakt konferencyjny Scott 2000 oraz Kielhorn 2006). Uwzględnione w badaniach populacje znacznie różnią się pod względem stopnia zaawansowania choroby i stosowanego rodzaju leczenia (pacjenci z aktywnym RZS leczeni tradycyjnymi lekami modyfikującymi w publikacji Scott 2000 oraz pacjenci z aktywnym RZS po niepowodzeniu leczenia lekami anty-TNF $\alpha$  w publikacji Kielhorn 2006). Nie odnaleziono publikacji raportujących zależności odpowiedzi ACR i wartości HAQ w populacji docelowej. Z tego względu w analizie zastosowano uśrednione wyniki z obu odnalezionych publikacji. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu wartości z poszczególnych badań. Uzyskaną zależność wykorzystano w analizie ekonomicznej do modelowania wartości wskaźnika HAQ u pacjentów z RZS w czasie.

- Dla zależności użyteczności stanu zdrowia od osiągniętej wartości HAQ przyjęto postać liniową. Prawdopodobieństwo zgonu uzależniono od aktualnej wartości HAQ zgodnie z równaniem wyprowadzonym na podstawie teorii proporcjonalnego hazardu Coxa. Oszacowanie kosztów medycznych niezwiązanych z leczeniem biologicznym oparto na wielomianowej zależności kosztów medycznych ponoszonych w związku z RZS, lecz niezwiązanych bezpośrednio z terapiami biologicznymi od wartości wskaźnika niepełnosprawności HAQ pacjenta zgodnie z zależnością przedstawioną w publikacji Kaczor 2007 dotyczącej polskiej populacji. Rzeczywista postać tych zależności może być odmienna od przyjętego sposobu modelowania, zarówno pod względem przyjętej postaci zależności, jak również możliwości występowania innych od wartości HAQ czynników mających wpływ na wartość zmiennych zależnych.

- Oszacowanie kosztów medycznych niezwiązanych z leczeniem biologicznym oparto w analizie na zależności tych kosztów od wartości stopnia niepełnosprawności HAQ podanej w publikacji Kaczor 2007. W publikacji określono przybliżoną postać tej zależności oszacowaną w warunkach polskich na bazie

przeprowadzonego badania ankietowego. Prawdziwa postać wspomnianej zależności oraz wartości jej współczynników mogą istotnie różnić się od przyjętych w analizie. Możliwość zajścia zmian w polskich realiach od 2007 r., kiedy przeprowadzono badanie oraz brak innych źródeł informacji na temat omawianej zależności, które pozwoliłyby na weryfikację danych z publikacji Kaczor 2007, dodatkowo zwiększają niepewność związaną z tym oszacowaniem.

- Do modelowania w analizie naturalnego przebiegu choroby w czasie konieczne było oszacowanie średnich rocznych zmian wartości HAQ u chorych na RZS w trakcie kontynuacji terapii biologicznej (po uprzednim uzyskaniu adekwatnej odpowiedzi na podjętą terapię) oraz po jej zakończeniu (w trakcie terapii metotreksatem). W celu wyznaczenia wartości tych parametrów skorzystano z danych zaczerpniętych z odnalezionych publikacji. Przedstawione w literaturze szacunki odnośnie osiągniętej zmiany wartości HAQ w czasie kontynuacji terapii biologicznej były wyraźnie rozbieżne. Uzyskany rozrzut wyników w tym zakresie był najpewniej spowodowany zróżnicowaniem uwzględnionych badań pod względem charakteru (badania randomizowane i obserwacyjne), okresu obserwacji (od 1 roku do 11 lat) oraz charakterystyki włączonych do badań pacjentów (różny stopień zaawansowania i długości czasu trwania choroby, różny wiek itp.). Dane dotyczące zmian wartości HAQ u pacjentów po niepowodzeniu terapii biologicznej (stosujących wyłącznie metotreksat) odnaleziono natomiast tylko w jednej publikacji. Z uwagi na znaczne ograniczenie dostępności danych w wymienionych aspektach w przeprowadzonej analizie uwzględniono wszystkie odnalezione dane, pomimo niepewności związanej z uzyskanym na ich podstawie oszacowaniem (celem oceny wpływu tej niepewności na ostateczne wyniki analizy przeprowadzono w tym zakresie analizę wrażliwości). W rzeczywistości przy modelowaniu przebiegu choroby w dłuższym horyzoncie czasowym należy rozważyć wpływ wielu czynników związanych zarówno bezpośrednio z charakterystyką pacjenta oraz stosowanej interwencji, jak również z uwarunkowaniami zewnętrznymi (np. zasadami leczenia RZS w Polsce, świadomością społeczną i aspektami związanymi z polskim systemem opieki zdrowotnej), które nie sposób ująć w pojedynczym parametrze. Realny wzrost wartości HAQ w skali roku może być wobec tego odmienny od przyjętego w analizie.

- Zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych, w terapii RZS certolizumabem pegol, adalimumabem i etanerceptem, zalecane jest stosowanie tych leków w terapii skojarzonej z metotreksatem, możliwe jest jednak ich stosowanie w monoterapii w przypadku przeciwwskazań do stosowania metotreksatu. W przypadku leczenia infliksymabem, przeciwwskazania do stosowania metotreksatu uniemożliwiają stosowanie infliksymabu. **W analizie założono, że wszyscy pacjenci stosujący wymienione wyżej leki biologiczne przyjmują także metotreksat. Założenie to nie było testowane w analizie wrażliwości (monoterapia przy stosowaniu certolizumabu pegol, adalimumabu i etanerceptu) ze względu na znikome koszty metotreksatu w porównaniu z innymi kosztami uwzględnionymi w analizie oraz ze względu na małą liczbę badań klinicznych uwzględniających wymienione leki stosowane w monoterapii (brak możliwości wiarygodnego wyznaczenia efektywności tych leków stosowanych w monoterapii).**

- W analizie założono, że jedynym stosowanym w terapii RZS lekiem modyfikującym przebieg choroby niebędącym lekiem biologicznym jest metotreksat. W praktyce, pomimo że w Polsce metotreksat jest lekiem preferowanym, możliwe jest użycie innych leków DMARD.

- Ze względu na definicję populacji docelowej w analizie przyjęto założenie, że pacjenci leczeni wyłącznie metotreksatem (tzn. w trakcie przerwy między kolejnymi terapiami biologicznymi, o ile taka została uwzględniona lub po zakończeniu terapii biologicznych, w tym terapii rytuksymabem, z powodu braku/utruty odpowiedzi na stosowane leczenie) nie uzyskują poprawy w wyniku tej terapii. Przyjęto arbitralnie, że osiągają oni jedynie naturalny przyrost wartości HAQ, którego oszacowanie oparto na danych z badań obserwacyjnych. W rzeczywistości nawet pacjenci, którzy nie uzyskują odpowiedzi na leczenie, mogą odnieść pewną korzyść terapeutyczną (być może spowolnienie postępu choroby) z stosowanego leczenia. Niewykluczone jest również uzyskanie odpowiedzi na leczenie metotreksatem pomimo wcześniejszego jej braku.

- W analizie uwzględniono dawkowanie metotreksatu zgodnie z zaproponowaną przez WHO wielkością DDD – 2,5 mg. Nie uwzględniono dawki metotreksatu stosowanej w praktyce klinicznej w Polsce ze względu na znaczne trudności związane z oszacowaniem realnej dawki dziennej. W przypadku stosowania metotreksatu stosuje się bowiem najpierw dawkę początkową dostosowaną do indywidualnych potrzeb pacjenta (dostosowanie za pomocą miareczkowania), a następnie w razie potrzeb zwiększa się dawkę do ustalonego maksymalnego pułapu. Różnorodność możliwych sposobów podania MTX (doustnie, w formie iniekcji podskórnej lub domięśniowej) dodatkowo utrudnia szacowanie realnej dawki metotreksatu u chorych z RZS leczonych biologicznie. Możliwy błąd, powstały na skutek przyjętego uproszczenia, jest zanedbywalny, ze względu na znikomy - w odniesieniu do kosztów leków biologicznych - koszt metotreksatu. Jednocześnie przyjęte założenie pozwala w sposób przybliżony określić udział kosztu leków towarzyszących w całości kosztów ponoszonych na terapię lekami biologicznymi.

- Sposób postępowania z pacjentem w trakcie stosowania leków biologicznych ustalono w głównych punktach na podstawie projektu PL i aktualnie obowiązującego TPZ dotyczących stosowania leków

biologicznych w leczeniu RZS (za wyjątkiem postępowania z pacjentem, u którego nastąpiła remisja choroby) oraz na podstawie wskazań rejestracyjnych poszczególnych leków (w przypadku braku informacji w zapisach PL i opisie TPZ). Ewentualne zmiany w PL i TPZ, dotyczące sposobu postępowania z pacjentem w trakcie leczenia, będą mieć wpływ na wynik przeprowadzonej analizy.

- Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne oraz koszty niezwiązane bezpośrednio z leczeniem biologicznym. Pominięto koszty bezpośrednie niemedyce, gdyż NFZ finansuje tylko procedury medyczne. Konsekwencją przyjętej perspektywy analizy jest pominięcie niemedyce kosztów pośrednich. Nie uwzględniono poszerzonej perspektywy płatnika ze względu na zakładany sposób finansowania wprowadzanej interwencji (program lekowy).

- **W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, gdyż w analizie efektywności klinicznej wykazano brak różnic istotnych statystycznie w bezpieczeństwie porównywanych interwencji w okresie pierwszych 6 miesięcy terapii.**

- W przypadku zmiany zasad finansowania leków stosowanych w leczeniu RZS, pojawienia się nowych cząsteczek lub zmiany zasad administracji i monitorowania leków może nastąpić zmiana wielkości zużycia procedur medycznych. Mogłoby to spowodować zmianę wydatków na leczenie RZS.

- Koszty aktualnie finansowanych ze środków publicznych leków uzyskano z aktualnego na dzień złożenia wniosku katalogu substancji czynnych stosowanych w TPZ NFZ z 15 lutego 2012 r., (adalimumab, etanercept, infliksymab i rytuksymab) oraz odpowiedniego obwieszczenia Ministra Zdrowia. W związku z brakiem danych na temat zawartych porozumień cenowych, uwzględnione w analizie koszty mogą odbiegać od rzeczywistych kosztów ponoszonych przez płatnika na stosowanie leków biologicznych w terapii RZS. Ewentualne zmiany w przytoczonych uregulowaniach będą miały wpływ na wynik analizy.

**W analizie przyjęto założenie, iż w wyniku wejścia w życie zapisów ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, nie nastąpią istotne zmiany w zakresie przebiegu i sposobu finansowania leczenia pacjentów z RZS.**

#### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 37. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Populacja w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego, na podstawie którego określono średnie efektywności porównywanych produktów leczniczych, nie odpowiada ściśle (jest szersza od) populacji wynikającej z projektu PL [populacje włączone do badań różniły się pod względem, np. czasu trwania choroby, dotychczasowego przebiegu leczenia (niesatysfakcjonująca odpowiedź na leczenie MTX, innym DMARD, nieskuteczna terapia $\geq 1$ lub $>1$ DMARD), interwencji otrzymywanych w trakcie trwania badania (bez lub z MTX, z innym DMARD), okresu obserwacji]. Można jednak uznać, że z braku innych danych, oszacowania oparte zostały na badaniach uwzględniających populację najbardziej zbliżoną do wnioskowanej.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	



Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Ze względu na sposób finansowania porównywanych interwencji (w ramach programu lekowego) najistotniejsza jest perspektywa płatnika publicznego, gdyż leki anty-TNF $\alpha$ są dostępne bezpłatnie dla pacjenta.
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	<p>Użyteczności stanu zdrowia pacjenta modelowano w zależności od osiąganego stopnia niepełnosprawności HAQ, posługując się wynikającą z odnalezionych badań zależnością wyników kwestionariuszy HAQ oraz EQ-5D [kwestionariusz EQ-5D uwzględniono w analizie podstawowej ze względu na większą ilość odnalezionych badań (18) analizujących relację jego wyników z HAQ niż to było dla kwestionariusza SF-6D (6 publikacji), którego relację z wartościami HAQ uwzględniono w analizie wrażliwości].</p> <p>Część odnalezionych badań została wykluczona ze względu na brak pełnego zestawu danych potrzebnych do obliczeń (np. takich jak miary rozrzutu pozwalające na oszacowanie odchyłań standardowych rozważanych zmiennych).</p> <p>Wyniki każdego z uwzględnionych badań przekształcano na współczynniki regresji liniowej analizowanych zmiennych. Uzyskany wynik łączny był zbliżony do wyników z poszczególnych badań.</p>
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	

\* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

\*\* - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AWA)

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Przeprowadzona została walidacja modelu wnioskodawcy poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu;
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy;
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne ze stanem faktycznym aktualnym na dzień złożenia wniosku;
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Na tej podstawie można stwierdzić, że model został prawidłowo skonstruowany.

Ograniczeniem modelu jest fakt, iż niektóre z przyjętych w nim założeń odbiegają dość znacznie od rzeczywistej praktyki klinicznej w warunkach polskich, co oznacza że wymodelowany przebieg leczenia może istotnie różnić się od rzeczywistego. Mianowicie, w AW założono, że:

- pacjenci są leczeni tylko jednym lekiem anty-TNF $\alpha$  (certolizumabem pegol, adalimumabem, etanerceptem lub infliksymabem). W przypadku braku odpowiedzi na stosowaną terapię biologiczną, nie jest możliwe rozpoczęcie leczenia żadnym innym lekiem anty-TNF $\alpha$ , lecz podejmowana jest wówczas terapia rytuksymabem. W sytuacji przekroczenia przyjętego dla terapii rytuksymabem horyzontu czasowego (5 lat) stosowane jest najlepsze dostępne i najczęściej stosowane w praktyce

klinicznej leczenie wspomagające (metotreksat). W rzeczywistej praktyce klinicznej, mimo dopuszczalności stosowania rytuksymabu w drugiej linii leczenia biologicznego, częściej odkłada się jego zastosowanie do linii trzeciej (gdzie jest on jedyną dostępną opcją terapeutyczną), **a w linii drugiej stosuje się inny niż wcześniej wypróbowany lek z grupy antagonistów TNF $\alpha$** ;

- ze względu na fakt, iż w większości publikacji ocena efektywności terapii prowadzona jest w oparciu o kryteria Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (ACR), konieczne było ich zastosowanie w modelu, zamiast obowiązujących w warunkach polskich kryteriów Europejskiej Ligi do Walki z Chorobami Reumatycznymi (EULAR), posługujących się wartościami parametru aktywności choroby DAS i DAS28.<sup>6</sup> Wzajemna relacja kryteriów ACR i EULAR nie jest znana;
- wbrew postanowieniom programu lekowego, przyjęto że pacjent leczony biologicznie, u którego uzyskana zostaje niska aktywność lub stan remisji choroby, nie zaprzestaje stosowania dotychczas podawanego leku biologicznego;<sup>7</sup>
- przyjęto, że maksymalny czas trwania terapii biologicznej wynosi 5 lat, podczas gdy w rzeczywistej praktyce klinicznej nie ma takiego ograniczenia;
- w modelu uwzględniono stosowanie terapii biologicznych wyłącznie w skojarzeniu z metotreksatem, podczas gdy w rzeczywistości – poza przypadkiem infliksymabu – porównywane produkty lecznicze można stosować w monoterapii. Zgodnie z wynikami odnalezionych badań, stosowanie metotreksatu ma istotny wpływ na czas trwania terapii biologicznej.

Dodatkowym ograniczeniem jest nieuwzględnienie w analizie kosztów leczenia działań niepożądanych. Wnioskodawca argumentuje, że analiza efektywności klinicznej nie wykazała istotnych statystycznie różnic w bezpieczeństwie porównywanych interwencji w ciągu pierwszych 6 miesięcy trwania terapii, [REDAKTOWANE] wykazana dla wybranych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa po 12 miesiącach trwania terapii jest najpewniej [REDAKTOWANE], z uwagi na wyraźne różnice w ryzyku bazowym w grupach referencyjnych badań uwzględnionych odpowiednio dla certolizumabu pegol, entanerceptu i infliksymabu. Należy jednak zwrócić uwagę, że przeszacowanie wyników na niekorzyść certolizumabu pegol w aspekcie bezpieczeństwa wiązało się z przeszacowaniem wyników na jego korzyść w aspekcie skuteczności. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie w grupach referencyjnych (placebo) w badaniach dotyczących certolizumabu pegol było niższe niż w grupach dla innych leków anti-TNF $\alpha$ , co potencjalnie mogło doprowadzić do przeszacowania wyników na korzyść certolizumabu pegol. Dodatkowym ograniczeniem przy wnioskowaniu o efektywności klinicznej (skuteczności i bezpieczeństwie) certolizumabu pegol jest specyficzna konstrukcja badań RAPID1 oraz RAPID2. W obu badaniach pacjenci poddawani byli obowiązkowej ewaluacji odpowiedzi na leczenie mierzonej jako wynik ACR20 (w 12 oraz 14 tyg.). Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie byli wykluczani z badania w 16 tyg., z możliwością kontynuacji terapii certolizumabem pegol w ramach badania otwartego, w którym podawano CZP w dawce 400 mg co 2 tygodnie jako podtrzymanie (dawka niezarejestrowana). Pacjenci, którzy zdecydowali się na wzięcie udziału w badaniu otwartym nie byli poddawani dalszej ocenie w zakresie bezpieczeństwa. Ponieważ odsetek pacjentów wykluczonych z powodu braku skuteczności terapii w 16 tyg. był większy w grupie placebo niż w grupie certolizumabu pegol, pacjenci z tego ramienia cechowali się krótszą ekspozycją na leczenie, a co za tym idzie również krótszym okresem zbierania danych dla skuteczności i bezpieczeństwa mierzonego w tej grupie pacjentów. To z kolei może wpływać na kierunek wnioskowania zarówno w porównaniu bezpośrednim, jak i pośrednim z innymi inhibitorami TNF $\alpha$  (przeszacowanie wyników na korzyść certolizumabu pegol w aspekcie skuteczności oraz na jego niekorzyść w aspekcie bezpieczeństwa).

<sup>6</sup> Zgodnie z obowiązującym i proponowanym programem lekowym dla pacjentów z agresywnym RZS przyjęto natomiast punkty czasowe oceny skuteczności terapii biologicznej. Oznacza to przykładowo, iż decydująca o przejściu między stanami modelu pierwsza ocena efektywności terapii ma miejsce po 3 miesiącach stosowania leku, jednak adekwatna odpowiedź na leczenie jest zdefiniowana jako uzyskanie co najmniej 20% poprawy w skali ACR zamiast zmniejszenia DAS28 lub DAS o wartość większą niż 1,2.

<sup>7</sup> [REDAKTOWANE]

Ograniczenie związane z nieuwzględnieniem kosztów leczenia działań niepożądanych jest łagodzone faktem, iż konsekwencją wystąpienia działań niepożądanych jest często dyskontynuacja stosowanej dotychczas terapii, co zostało uwzględnione w krzywych czasu trwania terapii biologicznej zastosowanych w analizie. Nie zmienia to jednak faktu, że w wyniku długotrwałej terapii CZP (jak wskazują wyniki analizy bezpieczeństwa) może dojść do rozwinięcia się kosztochłonnych działań niepożądanych, które często wiążą się z leczeniem inhibitorami TNF $\alpha$  – takich jak infekcje, a przede wszystkim bardzo kosztochłonne nowotwory złośliwe.

Pomimo przedstawionych wyżej zastrzeżeń, stwierdzić można, że przy braku lepszych danych (np. odnośnie do prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami EULAR bądź przebiegu choroby u pacjentów z RZS, którzy przerwali leczenie w wyniku osiągnięcia remisji lub niskiej aktywności choroby),<sup>8</sup> modelowanie zostało przeprowadzone rzetelnie.

#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

##### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 38. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania certolizumabu pegol z adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem w dożywotnim horyzoncie czasowym

Efekty zdrowotne	Certolizumab pegol	Adalimumab	Etanercept	Infliksymab
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	■	■	■	■
Liczba lat życia (LY)	■	■	■	■

Tabela 39. Zestawienie kosztów dla porównania certolizumabu pegol z adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem w dożywotnim horyzoncie czasowym

Kategoria kosztów [tys. zł]	Certolizumab pegol	Adalimumab	Etanercept	Infliksymab
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>				
Koszty leków	■	■	■	■
Koszty podania leków	■	■	■	■
Koszty monitorowania terapii	■	■	■	■
Koszty kwalifikacji do leczenia	■	■	■	■
Koszty terapii rytuksymabem	■	■	■	■
Koszty terapii metotreksatem	■	■	■	■
Inne koszty medyczne niezwiązane z leczeniem biologicznym*	■	■	■	■
<b>Koszty łączne</b>	■	■	■	■

\*- Koszty medyczne związane z przeprowadzaniem zabiegami specjalistycznymi, pobytem w szpitalu, wizytami ambulatoryjnymi, rehabilitacją odbywaną ze względu na rosnący poziom niepełnosprawności, nieujęte w kosztach terapii biologicznej. Obliczenia oparto na wielomianowej zależności kosztów tego typu do wartości wskaźnika niepełnosprawności HAQ pacjenta, a zależność zaczerpnięto z publikacji Kaczor 2007, określającej wysokość wymienionych kosztów w warunkach polskich. Współczynniki rozważanej zależności zostały skorygowane o współczynnik wzrostu cen opłat związanych ze zdrowiem za lata 2008-2011.

<sup>8</sup> Nie jest znany rozkład czasu trwania remisji ani efekty zdrowotne uzyskiwane u pacjenta po ponownym włączeniu do programu.

**Tabela 40. Zestawienie kosztów dla porównania certolizumabu pegol z adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem w dożywotnim horyzoncie czasowym**

Kategoria kosztów [tys. zł]	Certolizumab pegol	Adalimumab	Etanercept	Infliksymab
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>				
Koszty leków				
Koszty podania leków				
Koszty monitorowania terapii				
Koszty kwalifikacji do leczenia				
Koszty terapii rytuksymabem				
Koszty terapii metotreksatem				
Inne koszty medyczne niezwiązane z leczeniem biologicznym*				
<b>Koszty łączne</b>				

\*- Koszty medyczne związane z przeprowadzaniem zabiegami specjalistycznymi, pobytem w szpitalu, wizytami ambulatoryjnymi, rehabilitacją odbywaną ze względu na rosnący poziom niepełnosprawności, nieuwjęte w kosztach terapii biologicznej. Obliczenia oparto na wielomianowej zależności kosztów tego typu do wartości wskaźnika niepełnosprawności HAQ pacjenta, a zależność zaczerpnięto z publikacji Kaczor 2007, określającej wysokość wymienionych kosztów w warunkach polskich. Współczynniki rozważanej zależności zostały skorygowane o współczynnik wzrostu cen opłat związanych ze zdrowiem za lata 2008-2011.

**Tabela 41. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy**

Parametr	vs Adalimumab	vs Etanercept	vs Infliksymab
Różnica wyników zdrowotnych			
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>			
Różnica kosztów [zł]			
<b>ICUR [zł/QALYG]</b>			

**Tabela 42. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy**

Parametr	vs Adalimumab	vs Etanercept	vs Infliksymab
Różnica wyników zdrowotnych			
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>			
Różnica kosztów [zł]			
<b>ICUR [zł/QALYG]</b>			

**Uwaga analityka AOTM:** Wyniki zostały zaczerpnięte z dokumentu elektronicznego zawierającego model wnioskodawcy. Odbiegały one nieznacznie (w zakresie wartości po przecinku) od podanych w tekście AW.

#### 4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Zaproponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto dla 1 mg certolizumabu pegol wynosi . W dożywotnim horyzoncie czasowym cena przy której inkrementalny współczynnik uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) jest równy progowi opłacalności w wysokości 99 543 zł (cena progowa) wynosi w przypadku stosowania certolizumabu pegol zamiast adalimumabu, przy stosowaniu CZP w miejsce etanerceptu oraz przy zastąpieniu infliksymabu.

Widoczne jest, że cena zaproponowana przez wnioskodawcę

Jako, że cena progowa jest ceną zbytu netto opakowania leku (a nie 1 mg czy innej wielkości) w tabeli poniżej zamieszcza się wyliczone przez Agencję ceny progowe dla opakowania leku Cimzia (certolizumab pegol). Wnioskowane do objęcia refundacją opakowanie leku Cimzia (kod EAN: 5909990734894) zawiera 2 ampułkostrzykawkę leku po 200 mg.

Tabela 43. Progowe ceny zbytu netto leku Cimzia (perspektywa płatnika publicznego)

Porównanie	Progowa cena zbytu netto	
CZP vs ADA		
CZP vs ETA		
CZP vs INF		

Zaproponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto opakowania leku to

#### 4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Jednokierunkowe analizy wrażliwości wykazały, że największy wpływ na wyniki analizy ma:

- uwzględniony horyzont czasowy (przy przyjęciu horyzontu 6 i 12 miesięcznego, a horyzontu 18 miesięcznego w porównaniu z adalimumabem, w porównaniu z etanerceptem i w porównaniu z infliksymabem w 6 miesięcznym horyzoncie czasowym, w 12 miesięcznym odpowiednio do, a w horyzoncie 18 miesięcznym do.);
- uwzględnienie dla terapii certolizumabem pegol krzywej czasu trwania najkrótszej z terapii lekiem biologicznym ();
- przyjęcie wartości maksymalnej średniej rocznej zmiany wartości HAQ w trakcie kontynuacji terapii biologicznej ( w porównaniu z adalimumabem, w porównaniu z etanerceptem oraz w porównaniu z infliksymabem).

Przeprowadzona probabilistyczna analiza wrażliwości ( ) wykazała, że terapia certolizumabem pegol jest :

- terapia adalimumabem z prawdopodobieństwem ;
- terapia etanerceptem z prawdopodobieństwem ;
- terapia infliksymabem z prawdopodobieństwem ;

Dla zdefiniowanego progu opłacalności (99 543 zł) akceptowalność terapii certolizumabem pegol wynosi , przy akceptowalności dla adalimumabu, dla etanerceptu oraz dla infliksymabu.

- , prawdopodobieństwo opłacalności terapii certolizumabem pegol :
- w porównaniu z terapią adalimumabem;
- w porównaniu z terapią etanerceptem;

- [REDAKTOWANE] w porównaniu z terapią infliksymabem.

Dla zdefiniowanego progu opłacalności (99 543 zł) akceptowalność terapii certolizumabem pegol wynosi [REDAKTOWANE] przy akceptowalności [REDAKTOWANE] dla adalimumabu, [REDAKTOWANE] dla etanerceptu oraz [REDAKTOWANE] dla infliksymabu.

#### 4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Analitycy AOTM przeprowadzili własne obliczenia dotyczące ceny progowej opakowania leku Cimzia zamiast ceny progowej za 1 mg, które - dla większej przejrzystości analizy - zostały zamieszczone powyżej w odpowiednich miejscach tekstu.

Dodatkowo, przeprowadzono przeliczenia z uwzględnieniem obecnie obowiązujących cen leków anti-TNF $\alpha$  oraz rytuksymabu w związku ze zmianą ich wysokości zgodnie z obowiązującym na dzień zakończenia analizy wykazem leków dostępnych w ramach programu lekowego zawartym w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r. w stosunku do cen uwzględnionych w analizie a wyliczonych na podstawie katalogu substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych (załącznik do zarządzenia Prezesa NFZ nr 10/2012/DGL z dnia 15 lutego 2012 r.).

Różnice w wysokości cen hurtowych brutto za 1 mg leków biologicznych pomiędzy analizą wnioskodawcy a obowiązującym Obwieszczeniem MZ zilustrowano w tabeli poniżej.

Tabela 44. Ceny hurtowe brutto 1 mg leków biologicznych w zależności od przyjętego źródła

Technologia medyczna	Cena hurtowa brutto 1 mg leków biologicznych w AW	Cena hurtowa brutto 1 mg leków biologicznych zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 28 czerwca 2012 r.
Adalimumab [zł]	50,91	54,54
Etanercept [zł]	19,73	20,98
Infliksymab [zł]	20,74	22,20
Rytuksymab [zł]	10,40	12,84

Przy uwzględnieniu podwyżki cen zmieniają się dość znacząco wyniki analizy ekonomicznej, mianowicie [REDAKTOWANE] wartość współczynnika ICUR dla certolizumabu pegol w porównaniu z adalimumabem [REDAKTOWANE], a w porównaniu z infliksymabem [REDAKTOWANE]. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE], wartości współczynnika ICUR wynoszą natomiast [REDAKTOWANE] dla porównania z adalimumabem, [REDAKTOWANE] dla porównania z etanerceptem oraz [REDAKTOWANE] dla porównania z infliksymabem.

Powtarzalność otrzymanych wyników przetestowano przy użyciu równoważnych wartości (przyjęta w modelu liczba symulacji wynosi 1000) i okazały się one stabilne.

Dodatkowo, dostarczony przez wnioskodawcę model umożliwia wykonanie **analizy minimalizacji kosztów, której przeprowadzenie może być uzasadnione ze względu na niepewność wyników odnośnie do efektywności klinicznej porównywanych leków uzyskanych na podstawie porównań pośrednich.**

W wyniku przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów, w dożywotnym horyzoncie czasowym, [REDAKTOWANE] średni koszt ponoszony przez płatnika publicznego na leczenie jednego pacjenta z agresywnym RZS, wynosi [REDAKTOWANE] w przypadku certolizumabu pegol, [REDAKTOWANE] w przypadku adalimumabu, [REDAKTOWANE] dla etanerceptu i [REDAKTOWANE] dla infliksymabu. Różnica pomiędzy kosztami terapii:

- CZP i ADA wynosi [REDAKTOWANE] i o tyle [REDAKTOWANE] wydatki NFZ w przypadku objęcia refundacją CZP i stosowania go w miejsce ADA;
- CZP i ETN wynosi [REDAKTOWANE] i o tyle [REDAKTOWANE] wydatki NFZ w przypadku objęcia refundacją CZP i stosowania go w miejsce ETN;
- CZP i INF wynosi [REDAKTOWANE] i o tyle [REDAKTOWANE] wydatki NFZ w przypadku objęcia refundacją CZP i stosowania go w miejsce INF.

██████████ w dożywnym horyzoncie czasowym, średni koszt ponoszony przez płatnika publicznego na leczenie jednego pacjenta z agresywnym RZS, wynosi ██████████ w przypadku certolizumabu pegol, ██████████ w przypadku adalimumabu, ██████████ dla etanerceptu i ██████████ dla infliksymabu.<sup>9</sup> Różnica pomiędzy kosztami terapii:

- CZP i ADA wynosi ██████████ i o tyle ██████████ wydatki NFZ w przypadku objęcia refundacją CZP i stosowania go w miejsce ADA;
- CZP i ETN wynosi ██████████ i o tyle ██████████ wydatki NFZ w przypadku objęcia refundacją CZP i stosowania go w miejsce ETN;
- CZP i INF wynosi ██████████ i o tyle ██████████ wydatki NFZ w przypadku objęcia refundacją CZP i stosowania go w miejsce INF.

#### 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Przedmiotem analizy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD 10 M05, M06) w porównaniu z innymi agonistami TNFα: adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem.

Przeprowadzona została analiza kosztów-użyteczności w dożywnym horyzoncie czasowym z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (ze względu na proponowany sposób finansowania leku – w ramach programu lekowego – koszty ponoszone przez pacjenta są pomijalne). ██████████

Terapia certolizumabem pegol, ██████████

Terapia ██████████

Przy poziomie cen aktualnym na dzień złożenia wniosku, inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) dla zastosowania certolizumabu pegol w miejsce:

- adalimumabu wyniósł ██████████
- etanerceptu wyniósł ██████████
- infliksymabu wyniósł ██████████

z perspektywy płatnika publicznego ██████████

Jak widać, przy wnioskowanej cenie zbytu netto ICUR dla leku Cimzia jest ██████████ aktualnego progu opłacalności w wysokości 99 543 PLN (3xPKB *per capita*) w przypadku ██████████

██████████ Wyniki sugerują, że wnioskowana technologia lekowa jest ██████████

██████████ inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) dla zastosowania certolizumabu pegol w miejsce:

- adalimumabu wyniósł ██████████
- etanerceptu wyniósł ██████████
- infliksymabu wyniósł ██████████

z perspektywy płatnika publicznego.

Widoczne jest, że ██████████ przy wnioskowanej cenie zbytu netto ICUR dla leku Cimzia jest ██████████

Przy uwzględnieniu poziomu cen na dzień zakończenia analizy weryfikacyjnej, z perspektywy płatnika publicznego inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) dla zastosowania certolizumabu pegol w miejsce:

- adalimumabu wyniósł ██████████

<sup>9</sup> Niewielkie różnice w kosztach terapii adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem pomiędzy wariantami wynikają z faktu, że stosowany model Markowa jest modelem mikrosymulacyjnym.

- infliksymabu wyniósł [REDACTED]

Oznacza to, że przy aktualnym poziomie cen i wnioskowanej cenie zbytu netto certolizumabu pegol, ICUR dla leku Cimzia jest [REDACTED]

wnioskowana technologia lekowa jest [REDACTED]

Wyniki sugerują, że

Natomiast [REDACTED]

[REDACTED] inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) dla zastosowania certolizumabu pegol w miejsce:

- adalimumabu wyniósł [REDACTED];

- etanerceptu wyniósł [REDACTED];

- infliksymabu wyniósł [REDACTED]

z perspektywy płatnika publicznego.

Widoczne jest, że [REDACTED]

[REDACTED] co sugeruje, że w tym przypadku wnioskowana technologia lekowa [REDACTED]

Analiza wrażliwości wykazała zależność przedstawionych wyników od czynników takich jak: przyjęty horyzont czasowy analizy, uwzględnienie dla terapii certolizumabem pegol krzywej czasu trwania najkrótszej z terapii lekiem biologicznym oraz przyjęcie wartości maksymalnej średniej rocznej zmiany wartości HAQ w trakcie kontynuacji terapii biologicznej.

Przeprowadzona dodatkowo analiza minimalizacji kosztów wykazała, że w dożywotnim horyzoncie czasowym, [REDACTED] średni koszt ponoszony przez płatnika publicznego na leczenie jednego pacjenta z agresywnym RZS:

- [REDACTED] w przypadku objęcia refundacją CZP i stosowania go w miejsce ADA;

- [REDACTED] w przypadku objęcia refundacją CZP i stosowania go w miejsce ETN;

- [REDACTED] w przypadku objęcia refundacją CZP i stosowania go w miejsce INF.

Natomiast [REDACTED] w dożywotnim horyzoncie czasowym, średni koszt ponoszony przez płatnika publicznego na leczenie jednego pacjenta z agresywnym RZS:

- [REDACTED] w przypadku objęcia refundacją CZP i stosowania go w miejsce ADA;

- [REDACTED] w przypadku objęcia refundacją CZP i stosowania go w miejsce ETN;

- [REDACTED] w przypadku objęcia refundacją CZP i stosowania go w miejsce INF.

Ograniczeniem analizy jest oparcie się o wyniki analizy klinicznej, która przypuszczalnie przeszacowuje wyniki odnośnie do skuteczności klinicznej na korzyść certolizumabu pegol. Ponadto wymodelowany w AW przebieg choroby może różnić się dość istotnie od realnej praktyki klinicznej ze względu na odmienność niektórych przyjętych w nim założeń od wymogów określających przebieg leczenia RZS lekami biologicznymi w warunkach polskich.

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Cimzia (certolizumab pegol) w leczeniu dorosłych z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

#### Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową stanowią dorośli z RZS o przebiegu agresywnym, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym terapii metotreksatem. Przyjęta definicja jest zgodna z zapisami projektu programu lekowego obejmującego leczenie RZS o przebiegu agresywnym certolizumabem pegol.

Liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia biologicznego wyznaczono kompilując wyniki badań epidemiologicznych oraz polskie dane demograficzne (GUS, Główny Urząd Statystyczny). W szacowaniu



wielkości populacji docelowej wzięto pod uwagę chorobowość, stopień zaawansowania choroby oraz niepowodzenie leczenia co najmniej dwoma tradycyjnymi lekami typu DMARD, w tym metotreksatem. Jednak ze względu na niepewność szacowania poszczególnych parametrów i wynikającego z niezależnego ich zastosowania prawdopodobieństwa kumulacji błędu szacunkowego do wyznaczenia wielkości populacji użytej w analizie oparto się na liczbie pacjentów stosujących leki biologiczne w RZS w Polsce wyznaczonej na podstawie danych pochodzących z „Ewidencji pacjentów w terapii biologicznej RZS”, protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych” oraz danych, które wnioskodawca otrzymał od zamawiającego analizę. W związku z tym, że kryteria włączenia/wykluczenia do proponowanego Programu Lekowego są praktycznie identyczne z kryteriami uwzględnianymi w dotychczas funkcjonującym TPZ założenia takie wydają się być słuszne.

W okresie od kwietnia 2009 roku do listopada roku 2010 w ramach „Ewidencji pacjentów w terapii biologicznej RZS” przedstawiano comiesięczne raporty przedstawiające dane na temat liczby pacjentów objętych terapią lekami biologicznymi. Analiza danych zawartych w poszczególnych raportach pozwala stwierdzić znaczną dynamikę wzrostu liczby pacjentów w pierwszych miesiącach działania ewidencji oraz następującą stabilizację trendu w kolejnych miesiącach. Na tej podstawie wnioskodawca przyjął, że dane zawarte w pierwszych raportach są obciążone błędami związanymi z wdrażaniem nowego systemu, co powoduje, iż mogą być one niedoszacowane. Z tego względu w niniejszej analizie uwzględniono dane począwszy od września 2009 roku. Ostatnie z dostępnych sprawozdań opublikowane zostało 25 listopada 2010 roku, po tej dacie sprawozdania nie były publikowane. W protokole nr 25 „Z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych” z dnia 24 lutego 2011 zawarto dane przedstawiające liczbę pacjentów leczonych biologicznie w okresie od grudnia 2010 do stycznia 2011 roku. W kolejnych protokołach analogiczne dane nie były publikowane. Wnioskodawca otrzymał od zamawiającego dane dotyczące liczby pacjentów z RZS leczonych biologicznie w sierpniu 2011 roku.

Na podstawie danych o liczbie pacjentów z RZS przyjmujących terapię biologiczną dokonano podziału pacjentów na leczonych poszczególnymi lekami anti-TNF $\alpha$  oraz rytuksymabem. Na podstawie tych danych w analizie przyjęto założenie o stałym rozpowszechnieniu rytuksymabu równym najbardziej aktualnej posiadanej wartości (sierpień 2011). Wnioskodawca przyjął, że 25,73% pacjentów, spośród wszystkich otrzymujących w ramach dotychczas funkcjonującego TPZ leki biologiczne było leczonych rytuksymabem. Najprawdopodobniej rozpowszechnienie rytuksymabu w kolejnych latach analizy ulegać będzie pewnym zmianom, których charakter jest trudny do przewidzenia. Rytuksymab uwzględniono w analizie wyłącznie w celu pokazania pełnego spektrum wydatków związanych z terapią biologiczną pacjentów z RZS i nie stanowi on w niniejszej analizie interwencji opcjonalnej dla CZP, w związku z powyższym przyjęcie założenia o stałym w czasie rozpowszechnieniu RTX nie ma wpływu na uzyskane w niniejszej analizie wyniki inkrementalne.

Na podstawie dostępnych danych, metodą regresji liniowej wyznaczono średnią, minimalną i maksymalną liczbę pacjentów leczonych lekami biologicznymi w kolejnych kwartałach analizy. Liczbę pacjentów z RZS stosujących leki anti-TNF $\alpha$  lub rytuksymab w kolejnych latach analizy wyznaczono jako średnią liczbę pacjentów z czterech kwartałów danego roku.

### Perspektywa

Analizę przeprowadzono **jedynie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ)** ze względu na sposób finansowania leków biologicznych w RZS w Polsce – nie dochodzi do współpłacenia pacjentów za leki.

### Horyzont czasowy

Analizę opracowano przy założeniu, że certolizumab pegol będzie finansowany przez NFZ w ramach PL leczenia RZS począwszy od 1 stycznia 2013 roku. Prognozowaną liczebność populacji docelowej oraz przewidywane wydatki płatnika przedstawiono w **3-letnim** horyzoncie czasowym.

### Kluczowe założenia

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla CZP na podstawie wskazań rejestracyjnych oraz zapisów proponowanego projektu Programu Lekowego dla CZP, przy uwzględnieniu kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów z terapii biologicznej w RZS zdefiniowanych w dotychczasowym terapeutycznym programie zdrowotnym.
2. Oszacowano liczebność populacji stosującej leki biologiczne w RZS w Polsce. Następnie przeprowadzono prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych 3 latach (2013 - 2015).
3. Oszacowano rozpowszechnienie leków biologicznych oraz koszty terapii CZP i pozostałymi opcjami terapeutycznymi.

4. Obliczono przewidywane wydatki płatnika publicznego w latach 2013 - 2015 dla scenariusza prognozowanego (pozytywna decyzja o refundacji) oraz dla scenariusza aktualnego (brak refundacji CZP).

Obliczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszu prognozowanym a wydatkami w scenariuszu aktualnym.

6. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Wnioskodawca wyróżnił trzy scenariusze: najbardziej prawdopodobny (wariant podstawowy analizy), minimalny (wariant B1 analizy wrażliwości) i maksymalny (wariant B2 analizy wrażliwości).

Aktualnie w Polsce możliwymi opcjonalnymi preparatami dla CZP są następujące leki anti-TNF $\alpha$ : adalimumab – ADA, etanercept – ETA i infliksymab – INF. Leki te finansowane są aktualnie przez płatnika publicznego (NFZ) w ramach Programu Lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” (kod 03.0000.333.02). W analizie wpływu na budżet rozważono finansowanie CZP na takich samych zasadach jak ma to miejsce w przypadku pozostałych leków anti-TNF $\alpha$ . Poza wspomnianymi lekami anti-TNF $\alpha$ , w ramach tego programu finansowany jest także rytuksymab – RTX. Jednakże zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, jak również zgodnie z wymogami Programu Lekowego, RTX może być stosowany tylko u pacjentów po nieskuteczności tradycyjnych DMARD, w tym co najmniej jednym lekiem anti-TNF $\alpha$ . W związku z powyższym RTX nie stanowi alternatywy terapeutycznej dla leków anti-TNF $\alpha$ , lecz jest lekiem kolejnego rzutu.

W analizie prognozę wydatków na leki biologiczne w Polsce przeprowadzono w oparciu o liczebność populacji pacjentów z RZS leczonych biologicznie. Prognozę liczebności pacjentów leczonych biologicznie przeprowadzono na podstawie danych z polskiego rejestru dotyczącego terapii biologicznych w Polsce („Ewidencja pacjentów w terapii biologicznej RZS”).

W ramach obowiązującego na czas powstawania analizy wnioskodawcy TPZ „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym” funkcjonowało pojęcie terapii inicjującej. W trakcie funkcjonowania tego TPZ i jego wcześniejszych odpowiedników, każdy z uwzględnionych w programie leków anti-TNF $\alpha$  posiadał przez pewien czas status terapii inicjującej. Ponadto, zgodnie z polskimi danymi sprzedażowymi uzyskanymi od wnioskodawcy, taka sytuacja doprowadziła do względnej stabilizacji udziałów poszczególnych leków anti-TNF $\alpha$  w rynku. Ze względu na fakt zaobserwowanej stabilizacji udziałów w rynku leków anti-TNF $\alpha$  w Polsce, w niniejszej analizie nie wyróżniono leku, który w kolejnych latach analizy posiadałby status leczenia pierwszego rzutu - terapii inicjującej. W konsekwencji w analizie przyjęto założenie, że leczenie w ramach programów lekowych odbywać się będzie z możliwością wyboru stosowania u pacjentów z RZS dowolnego leku anti-TNF $\alpha$  – co zgodne jest ze stanem na czas weryfikacji analizy (brak wyróżnienia w PL terapii inicjującej). W analizie przyjęto, że wszystkie zasady dotyczące sposobu postępowania z pacjentami, opisane w dotychczasowo funkcjonującym TPZ, jak również wartość wyceny leków i innych świadczeń medycznych do tej pory finansowanych w ramach TPZ, nie ulegną zmianie po wprowadzeniu programów lekowych.

Aktualne rozpowszechnienie poszczególnych leków anti-TNF $\alpha$  wśród pacjentów stosujących te leki uzyskano na podstawie danych historycznych dotyczących ich sprzedaży w Polsce. Dane dotyczące całkowitej sprzedaży leków anti-TNF $\alpha$  w Polsce oraz w innych państwach europejskich, w których stosowanie CZP w RZS jest objęte pełną refundacją zostały przygotowane przez [redacted]. Na tej podstawie dla każdego leku anti-TNF $\alpha$  wyznaczono średni odsetek sprzedaży tego leku we wskazaniu RZS. Po zastosowaniu tak wyznaczonych odsetków do polskich danych sprzedażowych uzyskano informacje o sprzedaży leków anti-TNF $\alpha$  w Polsce wyłącznie we wskazaniu RZS, które posłużyły do wyznaczenia rozpowszechnienia tych leków wśród pacjentów z RZS aktywnie leczonych lekami z grupy anti-TNF $\alpha$ . Uzyskane dane skompilowano z prognozowaną liczbą pacjentów z RZS leczonych biologicznie, uzyskując liczbę pacjentów stosujących poszczególne terapię w kolejnych latach analizy. Prognozowane rozpowszechnienie CZP oszacowano na podstawie danych historycznych dotyczących sprzedaży CZP i innych leków biologicznych z państw europejskich (we wskazaniu RZS), w których stosowanie CZP w RZS jest objęte pełną refundacją. [redacted]

W analizie przyjęto założenie o stałym rozpowszechnieniu RTX wśród pacjentów z RZS leczonych biologicznie.

Dla każdego leku wyznaczono średnią dawkę i średnią liczbę dawek stosowanych u pacjenta w każdym kwartale terapii. Wszystkie obliczenia przeprowadzono oddzielnie dla każdego kwartału analizy. Ze względu

na podwyższoną częstotliwość podawania niektórych preparatów na początku terapii, w obliczeniach wyróżniono pierwszy i kolejne kwartały leczenia. Tabela poniżej prezentuje wielkości dawek poszczególnych preparatów uwzględnione w analizie. Następnie (uwzględniając wyznaczone wcześniej liczby pacjentów stosujących poszczególne preparaty) obliczono całkowite zużycie leków biologicznych. Na tej podstawie wyliczono wydatki płatnika publicznego związane z leczeniem RZS.

Tabela 45. Schematy dawkowania poszczególnych leków przyjęte w analizie.

Charakterystyka		Schemat dawkowania		
CZP	dawka jednorazowa	początkowo 400 mg (3 dawki), następnie 200 mg		
	częstość podania	co 2 tygodnie		
	droga podania	podskórnice		
ADA	dawka jednorazowa	40 mg		
	częstość podania	co 2 tygodnie		
	droga podania	podskórnice		
ETA	dawka jednorazowa	50 mg	25 mg	
	częstość podania	1 raz w tygodniu	2 razy w tygodniu	
	droga podania	podskórnice		
INF	dawka jednorazowa	3 mg/kg masy ciała z uwzględnieniem <i>wastage</i>	realna dawka leku w warunkach polskich (średnio 3,08 mg/kg masy ciała)	3 mg/kg masy ciała bez uwzględnienia <i>wastage</i>
	częstość podania	0. 2. i 6. tydzień, a następnie co 8 tygodni		
	droga podania	wlew dożylny		
RTX	dawka jednorazowa	1000 mg		
	częstość podania	0. i 2. tydzień, kolejna dawka nie wcześniej niż po ocenie efektywności po 6 miesiącach		
	droga podania	wlew dożylny		
MTX	dawka jednorazowa	7 DDD (17,5 mg)		
	częstość podania	raz w tygodniu		
	droga podania	doustnie		

Założono wzrost liczby pacjentów leczonych lekami biologicznymi zgodny z aktualnym trendem (założono, że wprowadzenie CZP nie zmieni liczby pacjentów stosujących leki biologiczne).

W analizie przyjęto, że po uzyskaniu przez CZP finansowania ze środków publicznych w Polsce, lek ten będzie zastępował dostępne aktualnie na rynku opcjonalne leki anty-TNF $\alpha$ .

W wyniku takiego postępowania wyznaczono udziały poszczególnych preparatów w rynku leków anty-TNF $\alpha$  stosowanych w RZS. Po kompilacji wspomnianych udziałów z liczbą pacjentów z RZS, którzy w kolejnych latach są leczeni biologicznie, uzyskano podział pacjentów na stosujących poszczególne leki uwzględnione w analizie. W scenariuszu prognozowanym, wariacie podstawowym przyjęto rozpowszechnienie CZP w rynku leków anty-TNF $\alpha$  na poziomie odpowiednio dla lat 2013, 2014, 2015.

Obliczenia przeprowadzono

Dane uwzględnione w analizie mogą podlegać zmianom w zależności od różnych czynników i okoliczności. Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości zakładające zmienność następujących parametrów:

1. liczby pacjentów z RZS objętych terapią biologiczną (wariant A),
2. udziałów CZP (wariant B),
3. udziałów ADA, ETA, INF w rynku leków anty-TNF $\alpha$  (wariant C),
4. przerywania leczenia poszczególnymi lekami biologicznymi w kolejnych kwartałach analizy (wariant D),
5. możliwości podawania ADA, ETA i CZP w domu przez pacjenta (wariant E),
6. dawkowania INF oraz uwzględnienia kosztów związanych z niewykorzystaną częścią tego preparatu (wariant F).

W ten sposób oszacowano, jaki wpływ na zmianę wydatków płatnika może mieć niepewność w oszacowaniu poszczególnych zmiennych.

### Koszty

W analizie uwzględniono ponoszone przez płatnika następujące kategorie kosztów :

- koszt leków biologicznych,
- koszt podania leków biologicznych,
- koszt monitorowania terapii lekami biologicznymi,
- koszt kwalifikacji i weryfikacji leczenia biologicznego,
- koszty medyczne niezwiązane z terapią lekami biologicznymi,
- koszt leków dodatkowych (metotreksat).

W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych. W analizie efektywności klinicznej nie wykazano istotnych statystycznie różnic w bezpieczeństwie porównywanych interwencji w ciągu pierwszych 6 miesięcy trwania terapii.

, z uwagi na wyraźne różnice w ryzyku bazowym w grupach referencyjnych badań uwzględnionych dla poszczególnych preparatów. Działania niepożądane, które raportowano w badaniach były w większości łagodne lub umiarkowane. Najczęściej jedyną konsekwencją wystąpienia działań niepożądanych było przerwanie stosowanej dotychczas terapii biologicznej, co zostało uwzględnione w analizie przez zastosowanie krzywych czasu trwania terapii biologicznej. Z uwagi na charakter wymienionych powyżej działań niepożądanych oraz ich trudny w uchwyceniu wpływ na koszty terapii nie uwzględniono tej kategorii kosztów.

Ze względu na przewlekły charakter choroby, wiążący się ze wzrastającym poziomem niepełnosprawności, prowadzącym w późniejszych okresach choroby do trwałego kalectwa, uwzględniono koszty medyczne związane z przeprowadzanymi zabiegami specjalistycznymi, pobytem pacjentów w szpitalu, wizytami ambulatoryjnymi, rehabilitacją oraz inne koszty związane z opieką chorego, lecz nieujęte w kosztach terapii biologicznej. Wysokość wymienionych kosztów została wyznaczona na podstawie danych z publikacji Kaczor 2007. W analizie wpływu na budżet zastosowano średnie koszty kwartalne obliczone w ramach analizy ekonomicznej.

Konsekwencją przyjętej perspektywy analizy (perspektywa płatnika publicznego) jest brak uwzględnienia kosztów pośrednich niemedyceńskich, głównie związanych ze znacznym ograniczeniem, a w późniejszych etapach choroby zupełnym uniemożliwieniem prowadzenia przez chorego aktywności zawodowej i wypełniania podstawowych ról społecznych, jak również kosztów bezpośrednich niemedyceńskich (przykładowo transport do szpitala). Według wnioskodawcy pominięcie tej kategorii kosztów może mieć wpływ na wyniki analizy, jednak brak jakichkolwiek danych dotyczących wielkości tych kosztów w warunkach polskich uniemożliwia przeprowadzenie wiarygodnej analizy ekonomicznej w tym zakresie.

Poniższa tabela przedstawia ceny poszczególnych preparatów, które wnioskodawca wykorzystał w swych obliczeniach w przeliczeniu na 1 mg substancji.

Tabela 46. Ceny za 1 mg poszczególnych leków uwzględnione w analizie wnioskodawcy

Lek	Koszt NFZ za 1 mg – katalog	Cena zbytu brutto	Koszt NFZ za 1 mg – analiza	
			2013	2014-15

Lek	Koszt NFZ za 1 mg – katalog	Cena zbytu brutto	Koszt NFZ za 1 mg – analiza	
			2013	2014-15
Adalimumab	51,88 zł	48,49 zł	51,39 zł	50,91 zł
Etanerceptum	20,11 zł	18,79 zł	19,92 zł	19,73 zł
Infliksymabum	21,14 zł	19,76 zł	20,94 zł	20,74 zł
Rituximabum	10,60 zł	9,91 zł	10,50 zł	10,40 zł

Cenę CZP wnioskodawca uzyskał od zamawiającego, poniższa tabela przedstawia sposób wyznaczenia ceny CZP wykorzystanej w poniższej analizie.

Tabela 47. Cena CZP uwzględniona w analizie

Lek	Cena opakowania	Stawka podatku VAT	Marża hurtowa		Cena hurtowa brutto opakowania		Koszt NFZ za 1 mg - CZP	
			2013	2014-15	2013	2014-15	2013	2014-15
CZP, 2x200 mg	■	■	■	■	■	■	■	■

Poniższa tabela przedstawia wartości pozostałych kosztów uwzględnionych w analizie.

Tabela 48. Wartości poszczególnych kategorii kosztów uwzględnionych w analizie

Nazwa procedury	Koszt świadczenia
Diagnostyka w programie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym	734,40 zł
Kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w programie leczenia RZS i MIZS	318,75 zł
Średni koszt 1 DDD metotreksatu (NFZ)	0,11 zł

### Ograniczenia według wnioskodawcy

- Prognozę wydatków płatnika na terapię biologiczną RZS przeprowadzono w oparciu o liczebność populacji pacjentów z RZS stosujących leki biologiczne. Prognozę liczebności populacji docelowej w oparciu o parametry kliniczne przeprowadzono w celach poglądowych i nie zastosowano jej wyników do oszacowania wydatków płatnika publicznego na leki biologiczne stosowane w RZS.
- Prognozę liczebności populacji pacjentów z RZS stosujących leki biologiczne przeprowadzono w oparciu o dane z „Ewidencji pacjentów w terapii biologicznej RZS”. Rzeczywista liczebność populacji pacjentów stosujących leki biologiczne w leczeniu RZS w Polsce może być różna od uwzględnionej w niniejszej analizie.
- Analizę przeprowadzono przy założeniu braku ewentualnych zmian w kosztach terapii RZS oraz sposobu postępowania z pacjentami wynikających z przekształcenia Terapeutycznych Programów Zdrowotnych w Programy Lekowe. W rzeczywistości sposób postępowania z pacjentami oraz wycena świadczeń może

się zmienić po wprowadzeniu programów lekowych w miejsce terapeutycznych programów zdrowotnych, co będzie miało miejsce 1 lipca 2012 roku.

- W analizie przyjęto założenie o stałym rozpowszechnieniu RTX równym najbardziej aktualnej wartości tego parametru. W rzeczywistości rozpowszechnienie RTX najprawdopodobniej będzie się zmieniać w czasie, jednak nie powinno mieć to wpływu na wnioski z niniejszej analizy.
- Aktualne udziały stosowanych w leczeniu RZS w Polsce leków anti-TNF $\alpha$  uzyskano na podstawie polskich danych sprzedażowych uzyskanych od zamawiającego po ich dostosowaniu do wskazania RZS na podstawie [REDAKTED]. Rzeczywiste udziały leków biologicznych w rynku mogą odbiegać od udziałów uwzględnionych w analizie, co może mieć wpływ na wyniki analizy.
- Rozpowszechnienie CZP w niniejszej analizie przyjęto na podstawie prognozy przeprowadzonej w oparciu o polskie [REDAKTED] dane dotyczące sprzedaży leków biologicznych. W scenariuszu prognozowanym analizie przyjęto, że CZP po uzyskaniu finansowania ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z RZS w Polsce zastępował będzie proporcjonalnie leki anti-TNF $\alpha$  dotychczas refundowane. W rzeczywistości zarówno rozpowszechnienie CZP, jak i sposób zastępowania poszczególnych leków przez ten preparat, mogą być inne od uwzględnionych w obliczeniach, co może mieć wpływ na uzyskane wyniki analizy.
- W analizie przy wyznaczaniu liczby nowych pacjentów w kolejnych kwartałach posłużono się krzywymi czasu trwania terapii, które zaczerpnięto z analizy ekonomicznej. W rzeczywistości odsetki pacjentów przerywających terapię danym lekiem w kolejnych kwartałach mogą różnić się od wynikających z wykorzystanych krzywych czasu trwania terapii. W związku z powyższym liczba pacjentów rozpoczynających leczenie biologiczne może się różnić od wyznaczonej w ramach niniejszej analizy, co może mieć wpływ na uzyskane wyniki.

- [REDAKTED]
- W analizie przyjęto konserwatywne założenie odnośnie dawkowania RTX. Każdy pacjent przebywający na terapii tym lekiem otrzymuje 4 dawki RTX rocznie, co odpowiada maksymalnej rocznej liczbie dawek tego leku. W rzeczywistości pacjenci mogą otrzymywać mniejszą ilość tego leku. Z powodów obliczeniowych przyjęcie w każdym kwartale analizy identycznej średniej liczby dawek dla RTX prowadzi do przesunięcia w czasie kosztów związanych ze stosowaniem tego leku.
  - W analizie założono, że jedynym lekiem dodatkowym stosowanym w terapii RZS jest MTX. W praktyce, pomimo że w Polsce metotreksat jest lekiem preferowanym, możliwe jest użycie innych leków dodatkowych w terapii biologicznej RZS.
  - Zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych, w terapii RZS zalecane jest stosowanie CZP, ADA i ETA w terapii skojarzonej z MTX, możliwe jest jednak ich stosowanie w monoterapii w przypadku przeciwwskazań do stosowania MTX. W przypadku leczenia INF, przeciwwskazania do stosowania MTX uniemożliwiają stosowanie INF. W analizie założono, że wszyscy pacjenci stosujący wymienione wyżej leki biologiczne przyjmują także MTX. Założenie to nie było testowane w analizie wrażliwości (monoterapia przy stosowaniu CZP, ADA i ETA) ze względu na znikome koszty MTX w porównaniu z innymi kosztami uwzględnionymi w analizie oraz ze względu na małą liczbę badań klinicznych uwzględniających wymienione leki stosowane w monoterapii (brak możliwości wiarygodnego wyznaczenia efektywności tych leków stosowanych w monoterapii).
  - W analizie uwzględniono dawkowanie MTX zgodnie z zaproponowaną przez WHO wielkością DDD. Nie uwzględniono dawki MTX stosowanej w praktyce klinicznej w Polsce ze względu na znaczne trudności związane z oszacowaniem realnej dawki dziennej. Możliwy błąd, powstały na skutek przyjętego uproszczenia, jest zaniedbywalny, ze względu na znikomy – w odniesieniu do kosztów leków biologicznych – koszt MTX.
  - Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z terapią lekiem biologicznym oraz koszty medyczne niezwiązane ze stosowaniem leków biologicznych, gdyż świadczenia te są finansowane przez NFZ. Konsekwencją przyjętej perspektywy analizy jest pominięcie kosztów niemedycznych pośrednich i bezpośrednich.

- W niniejszej analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych (finansowanych głównie przez płatnika publicznego).
- Koszty aktualnie finansowanych ze środków publicznych procedur medycznych uzyskano z odpowiednich rozporządzeń Ministra Zdrowia obowiązujących w momencie zakończenia niniejszej analizy.
- Cenę 1 mg ADA, ETA i INF oraz RTX w lecznictwie zamkniętym uzyskano z projektu katalogu substancji czynnych stosowanych w TPZ zamieszczonego na stronach NFZ w dniu 12 stycznia 2012 roku. Ceny zawarte we wspomnianym katalogu dostosowano do zapisów ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- W przypadku zmiany zasad finansowania leków stosowanych w leczeniu RZS, pojawienia się nowych cząsteczek lub zmiany zasad administracji i monitorowania leków może nastąpić zmiana wielkości zużycia poszczególnych leków oraz procedur medycznych. Mogłoby to spowodować zmianę wydatków na refundację.

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 49. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	NIE	Założenia przyjęte przez wnioskodawcę odnoszą się do funkcjonowania terapeutycznych programów zdrowotnych, obecnie zastąpionych przez programy lekowe. Zmieniły się również warunki zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) – zgodnie z Zarządzeniem nr 27/2012/DGL z dnia 10 maja 2012r. Prezesa NFZ oraz Zarządzeniem nr 42/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 lipca 2012 r. zmieniającym zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
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?	bd	Agencja nie uzyskała niezbędnych danych z NFZ (Pismo: NFZ/CF/DGL/2012/073/0282/W/18000/DK).
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Produkt leczniczy refundowany będzie w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Produkt leczniczy refundowany będzie w ramach programu lekowego.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Przy założeniu analizy jedynie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) pominięto jedynie koszty działań niepożądanych, ale brak ten wynika z braku

		dostępnych, wiarygodnych danych.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	nd	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek*	
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku**	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. aktualny)	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. prognozowany)	

\* - populacja dorosłych pacjentów z RZS, wyznaczona na podstawie danych epidemiologicznych (rozpowszechnienie RZS na poziomie 0,7%),

\*\* - populacja określona na podstawie danych epidemiologicznych (rozpowszechnienie RZS na poziomie 0,7%, stosowanie metotreksatu na poziomie 89%, niepowodzenie leczenia metotreksatem na poziomie 42,66%, niepowodzenie leczenia drugim tradycyjnym DMARD na poziomie 68,39%, brak przeciwwskazań do leczenia biologicznego na poziomie 89,27%, wysoka aktywność choroby w skali DAS28>5,1 na poziomie 50,63%).

Tabela 51. Liczba pacjentów leczona poszczególnymi lekami w latach 2013-2015 w scenariuszu aktualnym, wariantie podstawowym

Leki	2013	2014	2015



Leki	2013	2014	2015
ADA	■	■	■
ETA	■	■	■
INF	■	■	■
RTX	■	■	■
Populacja docelowa (dla wszystkich leków łącznie)	■	■	■

Tabela 52. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz aktualny, wariant podstawowy, wydatki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ)

Kategoria	2013	2014	2015
Koszty leków	■	■	■
Koszty podawania leków	■	■	■
Koszty monitorowania terapii	■	■	■
Koszty kwalifikacji	■	■	■
Koszt MTX	■	■	■
Koszty medyczne niezwiązane z terapią lekami biologicznymi	■	■	■
Wydatki łącznie	■	■	■

Łączne wydatki z perspektywy płatnika publicznego w scenariuszu aktualnym, wariantie podstawowym kształtować się będą odpowiednio dla lat 2013, 2014, 2015 na poziomie ■

Tabela 53. Liczba pacjentów leczona poszczególnymi lekami w latach 2013-2015 w scenariuszu prognozowanym, wariantie podstawowym

Leki	2013	2014	2015
CZP	■	■	■
ADA	■	■	■
ETA	■	■	■
INF	■	■	■
RTX	■	■	■
Populacja docelowa (dla wszystkich leków łącznie)	■	■	■

Tabela 54. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz prognozowany, wariant podstawowy, z perspektywy płatnika publicznego (NFZ)

Kategoria	2013	2014	2015
<b>Wydatki związane z certolizumabem</b>			
Koszty CZP			
Koszty podawania leków			
Koszty monitorowania terapii			
Koszty kwalifikacji			
Koszt MTX			
Koszty medyczne niezwiązane z terapią lekami biologicznymi			
Wydatki łączne			
<b>Wydatki całkowite</b>			
Koszty leków			
Koszty podawania leków			
Koszty monitorowania terapii			
Koszty kwalifikacji			
Koszt MTX			
Koszty medyczne niezwiązane z terapią lekami biologicznymi			
Wydatki łączne			

Łączne wydatki z perspektywy płatnika publicznego w scenariuszu prognozowanym, wariant podstawowy, związane z CZP wyniosą odpowiednio dla lat 2013, 2014 i 2015 – . Całkowite wydatki wyniosą odpowiednio dla lat 2013, 2014 i 2015 – .

Tabela 55. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty inkrementalne, scenariusz prognozowany, wariant podstawowy, z perspektywy płatnika publicznego (NFZ)

Kategoria	2013	2014	2015
Koszty leków			
Koszty podawania leków			
Koszty monitorowania terapii			



Kategoria	2013	2014	2015
Wydatki łączne	██████████	██████████	██████████

Łączne wydatki z perspektywy płatnika publicznego w scenariuszu prognozowanym, wariantie podstawowym, ██████████ związane z CZP wyniosą ██████████ odpowiednio dla lat 2013, 2014 i 2015. Całkowite wydatki wyniosą odpowiednio dla lat 2013, 2014 i 2015 – ██████████.

Tabela 57. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty inkrementalne, scenariusz prognozowany, wariant podstawowy, z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), ██████████

Kategoria	2013	2014	2015
Koszty leków	██████████	██████████	██████████
Koszty podawania leków	██████████	██████████	██████████
Koszty monitorowania terapii	██████████	██████████	██████████
Koszty kwalifikacji	██████████	██████████	██████████
Koszt MTX	██████████	██████████	██████████
Koszty medyczne niezwiązane z terapią lekami biologicznymi	██████████	██████████	██████████
Wydatki łączne	██████████	██████████	██████████

Łączne oszczędności inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego ██████████, w wariantie podstawowym wyniosą odpowiednio w latach 2013, 2014 i 2015 - ██████████.

Wyniki wnioskodawcy dla analizy wrażliwości:

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości w celu przedstawienia, w jakim zakresie mogą się zmieniać inkrementalne wydatki płatnika, jeśli zmianie podlegać będą parametry, których wnioskodawcy nie udało się oszacować z wystarczającą pewnością.

Poniższa tabela przedstawia parametry podlegające zmianie w jednokierunkowej analizie wrażliwości.

Tabela 58. Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	2013	2014	2015
Liczba pacjentów z RZS objętych programem	Wariant A0	████	████	████
	Wariant A1	████	████	████
	Wariant A2	████	████	████
Udziały CZP w rynku anty-TNFα	Wariant B0	████	████	████
	Wariant B1	████	████	████
	Wariant B2	████	████	████
	Wariant B3	████	████	████

Parametr	Wariant	Lek	2013	2014	2015
Udziały ADA, ETA, INF	Wariant C0	ADA	████	████	████
		ETA	████	████	████
		INF	████	████	████
	Wariant C1	ADA	████	████	████
		ETA	████	████	████
		INF	████	████	████
	Wariant C2	ADA	████	████	████
		ETA	████	████	████
		INF	████	████	████
Parametr	Wariant		Opis		
Przerywanie terapii	Wariant D0		Średnie odsetki kontynuacji leczenia wyn kające z krzywych czasu trwania terapii		
	Wariant D1		Dokładne odsetki kontynuacji leczenia wyn kające z krzywych czasu trwania terapii		
	Wariant D2		100% pacjentów leczonych ADA, ETA, INF oraz RTX kontynuuje terapie w kolejnym kwartale		
Sposób podania leków	Wariant E0		Koszty związane z podaniem ambulatoryjnym dla ADA, ETA i CZP		
	Wariant E1		Brak kosztów związanych z podaniem ambulatoryjnym dla ADA, ETA i CZP		
Dawkowanie infliksymabu	Wariant F0		Zgodnie z programem terapeutycznym: 3 mg/kg masy ciała pacjenta, uwzględniając wastage dla infliksymabu		
	Wariant F1		Zgodnie z programem terapeutycznym: 3 mg/kg masy ciała pacjenta		
	Wariant F2		Realna dawka stosowana w Polsce: 3,08 mg/ kg masy ciała pacjenta		

Poniższa tabela przedstawia koszty inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego przy wykorzystaniu parametrów opisanych powyżej.

Tabela 59. Inkrementalne wydatki płatnika publicznego (NFZ) dla poszczególnych wariantów analizy wrażliwości

Wariant analizy	2013	2014	2015
████████████████████			
Analiza główna	████████	████████	████████
A1	████████	████████	████████
A2	████████	████████	████████
B1 (wariant minimalny)	████████	████████	████████

Wariant analizy	2013	2014	2015
B2 (wariant maksymalny)	████████	████████	████████
B3	████████	████████	████████
C1	████████	████████	████████
C2	████████	████████	████████
D1	████████	████████	████████
D2	████████	████████	████████
E1	████████	████████	████████
F1	████████	████████	████████
F2	████████	████████	████████
████████████████████			
Analiza główna	████████	████████	████████
A1	████████	████████	████████
A2	████████	████████	████████
B1 (wariant minimalny)	████████	████████	████████
B2 (wariant maksymalny)	████████	████████	████████
B3	████████	████████	████████
C1	████████	████████	████████
C2	████████	████████	████████
D1	████████	████████	████████
D2	████████	████████	████████
E1	████████	████████	████████
F1	████████	████████	████████
F2	████████	████████	████████

Z powyższej tabeli wynika, iż parametrem, którego niepewność oszacowania może mieć największy wpływ na wyniki analizy wpływu na budżet jest udział certolizumabu w rynku leków anti-TNFα.

### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Wnioskodawca w swej analizie wykorzystał dane dostępne na czas tworzenia analizy. Obecnie ceny kształtują się na odmiennym poziomie. Analitycy AOTM wykonali własne obliczenia w celu ustalenia cen obowiązujących na dzień przekazania raportu do publikacji (ceny z obwieszczenia MZ z dnia 1 lipca 2012

roku). Poniższa tabela zawiera dane wykorzystane w celu obliczenia powyższych cen poszczególnych produktów leczniczych.

Tabela 60. Ceny poszczególnych produktów leczniczych zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 1 lipca 2012r.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto (zł)	Zawartość mg w opakowaniu	Cena za 1 mg
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol. a 10 ml	2616,16	200 mg	13,08
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. a 50 ml	6540,4	500 mg	13,08
Infliximabum	Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g	1 fiol. a 20 ml	2261,77	100 mg	22,62
Etanerceptum	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 25 mg/ml	4 fiol. (+4amp.-strz.+akces.)	2137,86	100mg	21,38
Etanerceptum	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg	4 amp.-strz. (+8gazik.z alkoh.)	2137,86	100mg	21,38
Etanerceptum	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-strz. (+8gazik.z alkoh.)	4275,72	200 mg	21,38
Etanerceptum	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz. (+8gazik.z a koh.)	4275,72	200 mg	21,38
Adalimumabum	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. (+2 gaziki)	4446,75	80 mg	55,58

W tabeli poniżej zestawiono ceny wykorzystane w analizie wnioskodawcy z cenami obliczonymi przez analityków AOTM.

Tabela 61. Zestawienie cen wykorzystanych przez wnioskodawcę z cenami obowiązującymi na dzień publikacji AWA

Lek	Koszt NFZ za 1 mg – katalog	Cena zbytu brutto	Koszt NFZ za 1 mg – analiza	
			2013	2014-15
<b>Ceny użyte w analizie wnioskodawcy</b>				
Adalimumab	51,88 zł	48,49 zł	51,39 zł	50,91 zł
Etanerceptum	20,11 zł	18,79 zł	19,92 zł	19,73 zł
Infliksymabum	21,14 zł	19,76 zł	20,94 zł	20,74 zł
Rituximabum	10,60 zł	9,91 zł	10,50 zł	10,40 zł
<b>Ceny według obwieszczenia Ministra Zdrowia na dzień 1 lipca 2012r.</b>				
Adalimumab	55,58 zł	51,94 zł	55,06 zł	54,54 zł
Etanerceptum	21,38 zł	19,98 zł	21,18 zł	20,98 zł
Infliksymabum	22,62 zł	21,14 zł	22,41 zł	22,20 zł
Rituximabum	13,08 zł	12,22 zł	12,96 zł	12,84 zł







Tabela 65. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz prognozowany, wariant podstawowy, z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), █████ - uwzględniono ceny leków z obwieszczenia MZ z dnia 1 lipca 2012r.

Kategoria	2013	2014	2015
<b>Wydatki związane z certolizumabem</b>			
Koszty leków	████████	████████	████████
Koszty podawania leków	████████	████████	████████
Koszty monitorowania terapii	████████	████████	████████
Koszty kwalifikacji	████████	████████	████████
Koszt MTX	████████	████████	████████
Koszty medyczne niezwiązane z terapią lekami biologicznymi	████████	████████	████████
Wydatki łączne	████████	████████	████████
<b>Wydatki całkowite</b>			
Koszty leków	████████	████████	████████
Koszty podawania leków	████████	████████	████████
Koszty monitorowania terapii	████████	████████	████████
Koszty kwalifikacji	████████	████████	████████
Koszt MTX	████████	████████	████████
Koszty medyczne niezwiązane z terapią lekami biologicznymi	████████	████████	████████
Wydatki łączne	████████	████████	████████

Łączne wydatki z perspektywy płatnika publicznego w scenariuszu prognozowanym, wariant podstawowy, █████ związane z CZP wyniosą █████ odpowiednio dla lat 2013, 2014 i 2015. Całkowite wydatki przy uwzględnieniu cen leków z obwieszczenia MZ z dnia 1 lipca 2012r. wyniosą odpowiednio dla lat 2013, 2014 i 2015 – █████

Poniższa tabela przedstawia kalkulację kosztów inkrementalnych w wariantcie podstawowym █████ przy uwzględnieniu cen leków z obwieszczenia MZ z dnia 1 lipca 2012 roku.

Tabela 66. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty inkrementalne, scenariusz prognozowany, wariant podstawowy, z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), █████ - uwzględniono ceny z obwieszczenia MZ z dnia 1 lipca 2012r.

Kategoria	2013	2014	2015
Koszty leków	████████	████████	████████
Koszty podawania leków	████████	████████	████████

Kategoria	2013	2014	2015
Koszty monitorowania terapii	████████	████████	████████
Koszty kwalifikacji	████████	████████	████████
Koszt MTX	████████	████████	████████
Koszty medyczne niezwiązane z terapią lekami biologicznymi	████████	████████	████████
Wydatki łączne	████████	████████	████████

Łączne oszczędności inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego w wariantcie podstawowym, ██████████ przy uwzględnieniu cen leków z obwieszczenia MZ z dnia 1 lipca 2012r. wyniosą w latach 2013, 2014 i 2015 odpowiednio ██████████

#### 5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Cimzia (certolizumab pegol) w leczeniu dorosłych z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Populację docelową stanowią dorośli z RZS o przebiegu agresywnym, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym terapii metotreksatem. Wielkość populacji docelowej i rozpowszechnienie CZP w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji tego leku oszacowano na podstawie danych sprzedażowych z Polski ██████████

Analizę przeprowadzono **jedynie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ)** ze względu na sposób finansowania leków biologicznych w RZS w Polsce – nie dochodzi do współpłacenia pacjentów za leki.

Analizę opracowano przy założeniu, że certolizumab pegol będzie finansowany przez NFZ w ramach PL leczenia RZS począwszy od 1 stycznia 2013 roku. Prognozowaną liczebność populacji docelowej oraz przewidywane wydatki płatnika przedstawiono w **3-letnim** horyzoncie czasowym.

W analizie uwzględniono ponoszone przez płatnika następujące kategorie kosztów:

- koszt leków biologicznych,
- koszt podania leków biologicznych,
- koszt monitorowania terapii lekami biologicznymi,
- koszt kwalifikacji i weryfikacji leczenia biologicznego,
- koszty medyczne niezwiązane z terapią lekami biologicznymi,
- koszt leków dodatkowych (metotreksat).

#### Wyniki analizy wnioskodawcy:

Wydatki inkrementalne płatnika publicznego ██████████ odpowiednio w latach 2013, 2014 i 2015. Natomiast w ██████████ odpowiednio dla lat 2013, 2014 i 2015

#### Obliczenia własne Agencji:

Obliczenia uwzględniają ceny leków zgodne z obwieszczeniem MZ z dnia 1 lipca 2012 roku.

Łączne wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego w wariantcie podstawowym, ██████████, przy uwzględnieniu cen leków z obwieszczenia MZ z dnia 1 lipca 2012r. wyniosą w roku 2013 ██████████

██████████ z perspektywy płatnika publicznego w wariantcie podstawowym, ██████████, przy uwzględnieniu cen leków z obwieszczenia MZ z dnia 1 lipca 2012r. wyniosą w latach 2013, 2014 i 2015 odpowiednio ██████████

#### Ograniczenia według analityków AOTM:

- [REDACTED]

- nie uwzględniono kategorii kosztów związanych z działaniami niepożądanymi,  
- wnioskodawca przyjął założenie o braku zmian kosztów terapii oraz sposobu postępowania z pacjentami wynikających z przekształcenia Terapeutycznych Programów Zdrowotnych w Programy Lekowe. Ceny preparatów leczniczych wykorzystane przez wnioskodawcę do obliczeń w analizie nie były aktualne na dzień weryfikacji raportu. Ceny obowiązujące na dzień przekazania raportu do publikacji są wyższe dla wszystkich uwzględnionych leków, a co za tym idzie wzrost kosztów inkrementalnych w analizie wnioskodawcy jest przeszacowany (zwiększenie oszczędności inkrementalnych jest niedoszacowane). Agencja wykonała własne obliczenia uwzględniające ceny leków z obwieszczenia MZ z dnia 1 lipca 2012 roku.

## 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDACTED]

[REDACTED]

## 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

[REDACTED]

## 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązania, które miałyby pozwolić zrównoważyć koszty refundacji leku Cimzia (certolizumab pegol) dla płatnika publicznego poprzez uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów refundacji wynikającemu z analizy wpływu na budżet.

Tabela 67. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

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

Rozwiązanie polegające na [REDACTED] nie jest rozwiązaniem prawidłowym ponieważ odnosi się do czasu przeszłego (nie jest zgodne z horyzontem czasowym analizy wpływu na budżet), [REDACTED]

Poza tym wnioskodawca w obliczeniach analizy wpływu na budżet przyjął [REDACTED]

[REDACTED] Analiza racjonalizacyjna ma na celu wskazanie możliwości pokrycia wzrostu wydatków płatnika publicznego związanych z wprowadzeniem refundacji nowych technologii medycznych i nie powinna zawierać rozwiązań, które już zostały uwzględnione w obliczeniach analizy wpływu na budżet.

[REDACTED] również odnosi się do czasu przeszłego i nie jest zbieżne z horyzontem czasowym przyjętym w analizie wpływu na budżet.

Obie powyższe propozycje nie odnoszą się do horyzontu czasowego przyjętego w analizie wpływu na budżet i trudno uwzględnić je jako realne oszczędności mające pokryć wzrost wydatków płatnika publicznego w ramach horyzontu czasowego przyjętego w analizie. Dlatego w dalszej części uwzględniona została jedynie propozycja [REDACTED]. Trudno jednak rozstrzygnąć o racjonalności i realności takiego rozwiązania.

Analiza wpływu na budżet w wariantcie podstawowym, przy uwzględnieniu cen leków zgodnych z obwieszczeniem MZ z dnia 1 lipca 2012 roku (aktualnych na dzień publikowania AWA) przeprowadzana była [REDACTED] Uzyskano następujące wyniki dla kosztów inkrementalnych:

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

Wdrożenie rozwiązań zaproponowanych przez wnioskodawcę [REDACTED]

Zatem zaproponowane rozwiązania racjonalizacyjne [REDACTED]

[REDACTED]

## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 68. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
<b>NICE, 2010</b>  <u>Źródła finansowania:</u> opracowanie niezależne	Certolizumab pegol w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów	Rekomendacja opracowana zgodnie z zasadami <i>single technology appraisal</i>	Certolizumab pegol jest rekomendowany u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów pod warunkiem: - jego stosowania zgodnie z zasadami określonymi w rekomendacji dla innych leków TNF $\alpha$ (patrz pkt 3.1.1. powyżej – wytyczne NICE); - zapewnienia przez producenta [REDACTED]
<b>HAS, 2010</b>	Cimzia (certolizumab pegol), anty-TNF $\alpha$	Rekomendacja Komisji Przejrzystości	CIMZIA jest rekomendowana u dorosłych chorych z aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym lub umiarkowanym: - w skojarzeniu z metotreksatem, w przypadku gdy odpowiedź na leczenie klasycznymi lekami modyfikującymi, w tym metotreksatem, jest nieadekwatna; - w monoterapii, w przypadku nietolerancji metotreksatu lub gdy kontynuacja leczenia metotreksatem jest niewskazana. CIMZIA nie powinna być stosowana u pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali klasycznych leków modyfikujących. W skojarzeniu z metotreksatem, lek CIMZIA ma udowodnioną skuteczność w opóźnianiu progresji zmian radiologicznych w stawach oraz poprawie sprawności ruchowej, ale nie przynosi dodatkowej korzyści terapeutycznej w porównaniu z innymi lekami anty-TNF $\alpha$ .
<b>Prescrire, 2010</b>	Certolizumab pegol i reumatoidalne zapalenie stawów	Przegląd literatury	Certolizumab pegol może być zastosowany w leczeniu pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów jeśli metotreksat okaże się nieskuteczny lub gdy choroba od początku przebiega agresywnie, w skojarzeniu z metotreksatem lub w monoterapii jeśli metotreksat nie może być stosowany. Certolizumab pegol okazał się skuteczniejszy niż placebo, lecz brak jest porównań bezpośrednich z innymi antagonistami TNF $\alpha$ . Jego profil bezpieczeństwa jest zbliżony do innych leków anty-TNF $\alpha$ i wiąże się z możliwym występowaniem dość poważnych infekcji oraz długofalowym ryzykiem wystąpienia nowotworu. Dwanaście przypadków ciężkiego krwawienia zostało powiązanych ze stosowaniem certolizumabu pegol w ramach badań klinicznych. W praktyce, certolizumab pegol nie przynosi dodatkowej korzyści terapeutycznej w porównaniu z innymi, już dostępnymi opcjami leczenia. W sytuacji, w której wskazane jest zastosowanie leku anty-TNF $\alpha$ , bardziej uzasadnione wydaje się zastosowanie innego, lepiej zbadanego leku z tej grupy zamiast certolizumabu.
<b>PBAC, 2010</b>	Certolizumab pegol	<i>Public summary document</i>	Współfinansowanie ze środków publicznych leczenia certolizumabem pegol dorosłych chorych z agresywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów wymaga złożenia wniosku przez reumatologa lub immunologa specjalizującego się w RZS, w przypadku gdy pacjent: a) cierpi na agresywny RZS; b) nie otrzymał leczenia modyfikującym lekiem biologicznym współfinansowanym ze środków publicznych w danym cyklu terapii RZS; c) nie uzyskał adekwatnej odpowiedzi na leczenie: - metotreksatem w dawce co najmniej 20 mg tygodniowo; - metotreksatem (w dawce minimalnej 7,5 mg tygodniowo), w skojarzeniu z dwoma innymi niebiologicznymi lekami modyfikującymi, przez okres co najmniej 3 miesięcy; - co najmniej 3-miesięczne leczenie: 1. leflunomidem; lub 2. leflunomidem w skojarzeniu z metotreksatem; 3. cyklosporyną. Nieadekwatna odpowiedź na leczenie oznacza: 1. Podwyższony wskaźnik sedymentacji erytrocytów (wyższy niż 25 mm na godz.) lub poziom białka C-reaktywnego wyższy niż 15 mg na L; ORAZ 2. co najmniej 20 obrzękniętych i bolesnych stawów; lub 3. co najmniej 4 obrzęknięte i bolesne stawy z listy stawów

			<p>podstawowych, jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- łokieć, nadgarstek, kolano lub/i kostka; bądź</li> <li>- ramię i/lub biodro (w przypadku bólu przy biernym ruchu lub ograniczenia ruchu biernego, gdy ból i ograniczenia w ruchu są następstwem aktywności choroby a nie zmian nieodwracalnych, jak destrukcja stawów lub osteofity).</li> </ul> <p>Ocenę adekwatności odpowiedzi na leczenie należy przeprowadzać w trakcie jego trwania, lub najpóźniej do miesiąca od zakończenia ostatniego leczenia.</p> <p>Efektywność leczenia certolizumabem pegol oceniana jest po 12 tygodniach terapii.</p>
<b>SMC, 2010</b>	Certolizumab pegol , 200 mg/mL roztworu do wstrzykiwań		<p>Certolizumab pegol jest rekomendowany do stosowania w Szkocji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w skojarzeniu z metotreksatem, w leczeniu aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu umiarkowanym oraz agresywnym u dorosłych chorych, u których odpowiedź na leczenie lekami modyfikującymi, w tym metotreksatem, była niewystarczająca;</li> <li>- w monoterapii, w przypadku nietolerancji metotreksatu lub gdy jego dalsze stosowanie jest niewskazane.</li> </ul>

## 9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 69. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
<b>CADTH, 2010</b>	Certolizumab pegol we wskazaniu reumatoidalne zapalenie stawów	Rekomendacja negatywna. CADTH uznał, że jakość randomizowanych prób klinicznych była niewystarczająca do prawidłowej interpretacji wyników i jednoznacznego potwierdzenia, że unikalne cechy preparatu Cimzia mają wpływ na wynik leczenia. Zauważono, że relatywnie niskie dawki metotreksatu w analizowanych badaniach mogły wpłynąć na wyniki badań w kierunku lepszego wyniku dla certolizumabu pegol.
<b>HAS, 2010</b>	Cimzia (certolizumab pegol), anty-TNF $\alpha$	Poziom refundacji określono na 65%.
<b>SMC, 2010</b>	Certolizumab pegol , 200 mg/mL roztworu do wstrzykiwań	Certolizumab pegol (Cimzia) jest dopuszczony do stosowania w NHS Szkocja. ██████████
<b>PTAC, 2012</b>		Komitet zaleca aby wniosek o finansowanie certolizumabu pegol u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego RZS został odrzucony. Decyzję swoją motywuje tym, że dostępne były jedynie krótkoterminowe dowody na efektywność kliniczną leku, a z analizy ekonomicznej wynikają ograniczone korzyści z objęcia refundacją trzeciego inhibitora TNF $\alpha$ w Nowej Zelandii. Dodatkowo Komitet uznał na podstawie porównań pośrednich, że certolizumab pegol pod względem efektywności klinicznej był podobny do adalimumabu, natomiast pod względem bezpieczeństwa czas trwania badań był zbyt krótki w porównaniu do czasu trwania terapii na wyciągnięcie wiarygodnych wniosków. Komitet zauważył, że stosowanie certolizumabu pegol w porównaniu do adalimumabu będzie przynosić oszczędności, jednak potencjalnie niektórzy pacjenci będą leczeni w trzech liniach leczenia lekami anty-TNF $\alpha$ co zwiększyłoby koszty całkowite. Komitet zauważył, że wskaźniki skuteczności spadają wraz z kolejnymi liniami leczenia RZS co znacznie obniża efektywność kosztową dla każdej dodatkowo stosowanej terapii. Członkowie uważają, że pacjenci, u których nie powiodło się leczenie dwoma inhibitorami TNF $\alpha$ powinni być włączani do leczenia alternatywnego (o odmiennym mechanizmie działania, np. rytuksymab), zamiast próbować kolejnego inhibitora TNF $\alpha$ .

## 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 70. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące leku Cimzia w agresywnym RZS - podsumowanie

Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
		Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	

Rekomendacje kliniczne		Rekomendacje refundacyjne		
Wielka Brytania	NICE, 2010		+	Certolizumab pegol jest rekomendowany pod warunkiem: - jego stosowania zgodnie z zasadami określonymi w rekomendacji dla innych leków TNF $\alpha$ , takich jak: adalimumab, etanercept, infliksymab, rytuksymab i abatacept; - zapewnienia przez producenta [REDACTED]
Francja	HAS, 2010		+	Certolizumab pegol nie powinien być stosowany u pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali klasycznych leków modyfikujących.
Australia	PBAC, 2010		+	Leczenie certolizumabem pegol może być współfinansowane ze środków publicznych na wniosek, we wskazaniu reumatoidalne zapalenie stawów w skojarzeniu z metotreksatem lub w monoterapii w przypadku przeciwwskazań do stosowania metotreksatu lub gdy jest on nietolerowany. Warunki kwalifikacji i ograniczenia leczenia certolizumabem są identyczne jak dla adalimumabu.
Kanada	CADTH, 2010		-	CADTH opowiedział się za niefinansowaniem certolizumabu pegol ze środków publicznych ze względu na niską jakość randomizowanych badań klinicznych dotyczących efektywności CZP (wysoka i różna w porównywanych grupach utrata pacjentów z badania) oraz dostępność innych opcji terapeutycznych.
Szkocja	SMC, 2010		+	Pozytywna rekomendacja SMC jest uwarunkowana kontynuacją [REDACTED], który to instrument poprawia efektywność kosztową certolizumabu względem komparatorów.
Francja	HAS, 2010		+	Poziom refundacji wynosi 65%.
Nowa Zelandia	PTAC, 2012		-	Komitet zaleca aby wniosek o finansowanie certolizumabu pegol u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego RZS został odrzucony. Decyzję swoją motywuje tym, że dostępne były jedynie krótkoterminowe dowody na efektywność kliniczną leku, a z analizy ekonomicznej wynikają ograniczone korzyści z objęcia refundacją trzeciego inhibitora TNF $\alpha$ w Nowej Zelandii. Dodatkowo Komitet uznał na podstawie porównań pośrednich, że certolizumab pegol pod względem efektywności klinicznej był podobny do adalimumabu, natomiast pod względem bezpieczeństwa czas trwania badań był zbyt krótki w porównaniu do czasu trwania terapii na wyciągnięcie wiarygodnych wniosków. Komitet zauważył, że stosowanie certolizumabu pegol w porównaniu do adalimumabu będzie przynosić oszczędności, jednak potencjalnie niektórzy pacjenci będą leczeni w trzech liniach leczenia lekami anti-TNF $\alpha$ co zwiększyłoby koszty całkowite. Komitet zauważył, że wskaźniki skuteczności spadają wraz z kolejnymi liniami leczenia RZS co znacznie obniża efektywność kosztową dla każdej dodatkowo stosowanej terapii. Członkowie uważają, że pacjenci, u których nie powiodło się leczenie dwoma inhibitorami TNF $\alpha$ powinni być włączani do leczenia alternatywnego (o odmiennym mechanizmie działania, np. rytuksymab), zamiast próbować kolejnego inhibitora TNF $\alpha$ .

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

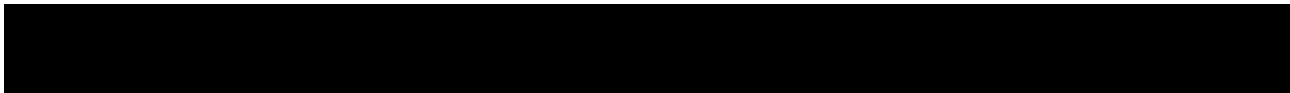
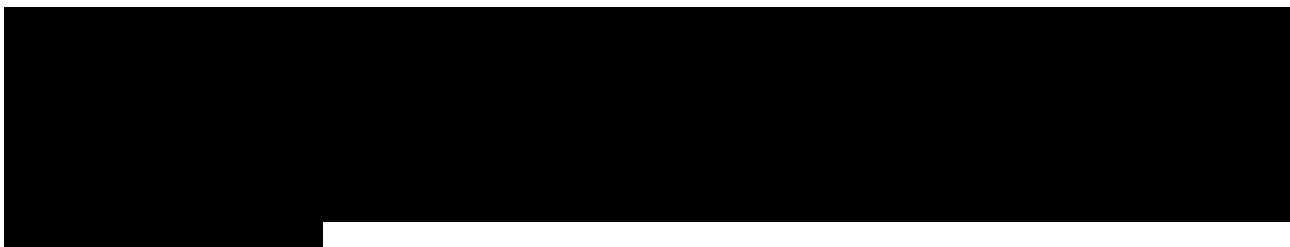
Tabela 71. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacyjny	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



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

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



---

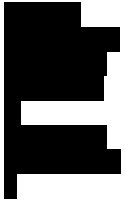
<sup>10</sup> Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

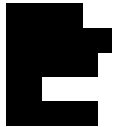



## 11. *Opinie ekspertów*


Tabela poniżej przedstawia opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania CZP w leczeniu agresywnej postaci RZS.



Tabela 72. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania CZP w agresywnej postaci RZS


Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>Reumatoidalne zapalenie stawów jest przewlekłą zapalną chorobą stawów dotyczącą wg ostatnich szacunków około 136 000 Polaków (0,5% populacji). Szczyt zachorowań przypada na 35-45 rok życia, choroba dotyczy głównie kobiet. Po 5 latach choroby 50% chorych na rzs traci zdolność do pracy, po 10 latach liczba ta wzrasta do 100%. Obecne standardy leczenia pozwalają na uzyskanie remisji u 70-90% leczonych chorych, co umożliwia powrót do normalnego życia i pracy większości z nich.</p> <p>Tradycyjne leki modyfikujące przebieg choroby (metotreksat, leflunomid, cyklosporyna, sulfasalazyna) stosowane w monoterapii lub skojarzeniu pozwalają na uzyskanie zadawalającej poprawy (co najmniej niska aktywność choroby) u 70% chorych. Natomiast 30% wymaga dodania do nich (lub zastąpienia ich w przypadku działań niepożądanych) tzw. leków biologicznych. Stosowane w kolejnym rzucie leki anty TNF alfa pozwalają na uzyskanie remisji u 40-50% chorych którzy nie odpowiedzieli na leczenie lekami tradycyjnymi. Ich skuteczność zmniejsza się w trakcie terapii, tak że po 3 latach kontynuuje je tylko 40% chorych.</p> <p>Certolizumab pogol (Cizia) jest kolejnym lekiem anty TNF alfa nie odbiegającym skutecznością i bezpieczeństwem od innych leków (etanercept, adalimumab, infliksimab) już stosowanych w Polsce</p>	-	<p>Cimzia powinna być stosowana u dorosłych chorych na reumatoidalne zapalenie stawów u których mimo leczenia po 6 miesięcy pełnymi dawkami dwu syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby, w tym metotreksatem, utrzymuje się wysoka aktywność choroby wyrażona DAS 28 &gt; 5,1. Powinna być stosowana w skojarzeniu z metotreksatem, wyjątkowo gdy jest on przeciwwskazany w monoterapii (zalecenia NICE). Leczenie należy przerwać jeśli po 3 miesiącach nie uzyskuje się wstępnej poprawy (zmniejszenie DAS28 o 1,2) lub jeśli po 6 miesiącach nie uzyskano niskiej aktywności/remisji choroby. U tych chorych leczenie powinno być kontynuowane przez kolejny rok (zalecenia EULAR dotyczące terapii rzs z 2010 r.) Leczenie to powinno być stosowane jako alternatywa dla innych leków anty-TNF już stosowanych w Polsce. Warunkiem jego zastosowania jest cena nie wyższa od innych leków anty TNF alfa już stosowanych w tym wskazaniu. W Anglii jest to cena 9275 funtów za roczne leczenie jednego chorego pomniejszona o 3 miesięczną darowiznę.</p> <p>Przedstawiony mi do oceny program lekowy <b>nie odpowiada</b> obecnie obowiązującym rekomendacjom EULAR dotyczącym leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów. Ale <b>jest on zgodny z innymi programami</b> lekowymi obowiązującymi od 1 lipca br które również nie odpowiadają obowiązującym zaleceniom ze szkodą dla chorych i Narodowego Funduszu Zdrowia. Uważam że do czasu zamiany wszystkich programów lekowych w reumatoidalnym zapaleniu stawów program dotyczący certolizumabu można zaakceptować ale wymaga on naniesienia następujących poprawek: W części I Leki biologiczne A. Kryteria kwalifikacji pkt 3 Do programu kwalifikuje się 2) pacjentów z agresywną postacią RZS a/ przez okres co najmniej 6 miesięcy .....metotreksatem... w tym co najmniej 3 miesiące w dawce <b>25-30 mg/tydzień</b>. Komentarz. Zostawienie obecnego zapisu 20-30 mg jest niezgodne z obowiązującymi standardami,</p>

			<p>rekomendacjami EULAR, zapisami innych programów lekowych i <b>nieuzasadnienie będzie promowało cimzię która będzie stosowana bez klinicznego uzasadnienia.</b></p> <p>C. Kryteria kwalifikacji do programu pacjentów leczonych uprzednio certolizumabem pogol</p> <p>1. Do programu kwalifikuje się również ..... <b>jeśli w chwili włączenia spełniał wymagania obecnego programu i jest to odpowiednio udokumentowane.</b></p> <p>2. Do programu lekowego mogą być także kwalifikowani pacjenci .....</p> <p>d) wykazano zmniejszenie DAS28 lub DAS o co najmniej 1,2 po 3 miesiącach leczenia i o <b>1,2 po każdym kolejnych 6 miesiącach leczenia.</b></p> <p>e) <b>usunąć w całości gdyż jest niezgodny z innymi zapisami programu, rekomendacjami EULAR i jest niekorzystny dla chorych.</b></p>
	<p>Certolizumab należy do grupy inhibitorów TNF alfa nowej generacji ze względu na budowę cząsteczki która jest rekombinowanym fragmentem Fab przeciwciała przeciwko TNF alfa sprzęganym z polietyloglikolem. Ta specyficzna budowa cząsteczki powoduje, że lek może być mniej immunogenny niż dotychczas dostępne inhibitory TNF; w związku z czym długotrwała skuteczność leku może być większa. Lek powinien być dostępny w programach lekowych ponieważ daje nową opcję terapeutyczną w sytuacji gdy dotychczasowe leki biologiczne stosowane w agresywnym RZS stają się nieskuteczne – to w drugiej linii oraz w pierwszej linii ponieważ jego długotrwała skuteczność wydaje się być większa niż dotychczas dostępnych leków. Podstawowym problemem w długotrwałej terapii lekami biologicznymi jest utrata skuteczności ich działania w dłuższej perspektywie leczenia lekami biologicznymi. W chwili obecnej mamy już w Polsce grupę chorych o agresywnym przebiegu RZS u których nie mamy propozycji leczenia ze względu na brak skuteczności leków dotychczas dostępnych; a ta nowa opcja o udowodnionej skuteczności może być w takiej sytuacji bardzo przydatna</p> <p>Zaletą leku jest też to, że może być stosowany u chorych nietolerujących metotreksatu, oraz, że może być samodzielnie przez chorego być podawany podskórnice co 2 tygodnie</p> <p>Istotne jest też to, że skuteczność stosowanej terapii można określić już po 3 miesiącach i w razie nieskuteczności niepotrzebnie nie kontynuować leczenia</p>	<p>Lek powinien być finansowany ze środków publicznych</p>	<p>Lek Certolizumab powinien być finansowany ze środków publicznych do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym jako lek pierwszej i drugiej linii</p>
	<p>- <b>Certolizumab pegol (CZP) wykazuje skuteczność w terapii RZS o średnio aktywnym i aktywnym przebiegu</b></p> <p>a) w leczeniu skojarzonym z DMARDs (w tym z MTX),</p> <p>b) w monoterapii w przypadkach nietolerancji lub przeciwwskazań do leczenia MTX, co wykazały trzy randomizowane kontrolowane placebo badania kliniczne i ich kontynuacje otwartej fazy</p> <p>- skuteczność i bezpieczeństwo CZP są porównywalne do innych stosowanych w powyższym wskazaniu inhibitorów TNF-alfa</p> <p>- w przebiegu terapii CZP wykazano szybką poprawę sprawności fizycznej z wyraźnym pozytywnym wpływem na poczucie jakości życia, funkcjonowanie społeczne i zawodowe</p> <p>- CZP, z uwagi na unikalny mechanizm działania, wykazuje niższą częstość reakcji w miejscu wkłucia w porównaniu z innymi inhibitorami TNF-alfa</p> <p>- analiza farmakoeconomiczna wskazuje na większą efektywność kosztową terapii skojarzonej CZP+MTX niż infliksymab+MTX i adalimumab+MTX</p> <p>- wygodny dla pacjenta i personelu medycznego sposób podawania (podskórnice) i dawkowania leku (co 2 tygodnie)</p>	<p>- brak badań head to head porównujących skuteczność i bezpieczeństwo CZP vs inne inhibitory TNF alfa</p> <p>- w porównaniu do innych stosowanych w powyższym wskazaniu inhibitorów TNF-alfa brak danych długoterminowego bezpieczeństwa leku (zaaprobowany przez FDA do stosowania w RZS w 2009 r.)</p>	<p>CZP jest inhibitorem TNF-alfa o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie oraz efektywności kosztowej w terapii średnio aktywnych i aktywnych postaci RZS. Podawany podskórnice 2 x w miesiącu stanowi dogodną do stosowania postać leku. Rekomenduję finansowanie CZP ze środków publicznych we wskazaniu reumatoidalne zapalenie stawów o przebiegu agresywnym jako nową opcję terapeutyczną, poszerzającą możliwości indywidualnego doboru terapii do różnorodnych przypadków klinicznych.</p>

## Agresywny RZS

	<p>- Certolizumab pegol (CTZ) składa się z humanizowanego fragmentu Fab przeciwciała, rozpoznającego z dużym powinowactwem ludzki TNF, który jest kowalencyjnie związany z cząsteczką glikolu polietylenowego (PEG) – jedyny pegylowany inhibitor TNF. W przeciwieństwie do pozostałych leków anti-TNF nie zawiera on fragmentu Fc, co ma istotny wpływ na mechanizmy działania.</p> <p>- Dzięki pegylacji możliwe jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– zmniejszenie antygenowości i immunogenności cząsteczki, do której jest przyłączany PEG,</li> <li>– poprawienie rozpuszczalności i stabilności termicznej oraz mechanicznej tej substancji,</li> <li>– zmniejszenie toksyczności,</li> <li>– wydłużenie czasu półtrwania w osoczu, dzięki czemu zmniejsza się częstość dawkowania,</li> <li>– zwiększenie oporności na proteolizę,</li> <li>– poprawienie biodostępności poprzez zmniejszenie potencjalnej utraty substancji przy podawaniu podskórnym.</li> </ul> <p>- Dzięki brakowi fragmentu Fc przeciwciała nie dochodzi do lizy komórek docelowych w mechanizmie zależnym od dopełniacza oraz zależnym od przeciwciała.</p> <p>- Poszczególne inhibitory TNF-<math>\alpha</math> różnią się budową, szczegółami mechanizmów działania, przeciwko każdemu z nich mogą powstawać przeciwciała, mają inny profil farmakokinetyczny i mogą istnieć różnice w predyspozycjach genetycznych.</p> <p>- Korzystne działanie CTZ jest widoczne już w ciągu pierwszego tygodnia leczenia.</p> <p>- Można z dużym prawdopodobieństwem przewidzieć długoterminową skuteczność CTZ, co może mieć istotny wpływ na farmakoekonomikę leczenia, zmniejszenie kosztów leczenia, redukcję niepotrzebnej ekspozycji na nieskuteczną terapię.</p> <p>- Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań klinicznych i przeprowadzonych metaanaliz wykazano że CTZ pegol jest co najmniej tak efektywnym inhibitorem TNF<math>\alpha</math> jak leki dotychczas stosowane</p> <p>Poniżej przedstawiam bardziej szczegółowo wyniki badań klinicznych i meta analiz dotyczących certolizumabu pegol:</p> <p>Skuteczność i bezpieczeństwo CTZ pegol w terapii skojarzonej z MTX oceniano następnie w 2 badaniach klinicznych z randomizacją III fazy kontrolowanych placebo, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby: „Badania oceniające zapobieganie uszkodzeniom strukturalnym w RZS” (<i>RA Prevention of Structural Damage</i>) RAPID 1 i RAPID 2. W badaniach RAPID 1 i RAPID 2 różnice odpowiedzi ACR20, ACR50, ACR70, DAS28 u chorych przyjmujących CTZ plus MTX były istotnie większe niż u chorych otrzymujących wyłącznie MTX. Bardzo ważne jest także to, że uzyskano istotną statystycznie poprawę już po tygodniu leczenia CTZ. W badaniach RAPID oceniano także wpływ leczenia CTZ na sprawność fizyczną i jakość życia chorych. U osób przyjmujących CTZ uzyskano znacząco większą poprawę ocenianą za pomocą kwestionariusza oceny jakości życia SF-36 we wszystkich obszarach oceny w 24. i 52. tygodniu badania. Istotną statystycznie poprawę uzyskano także oceniając sprawność fizyczną (wskaźnik niepełnosprawności – HAQ-DI) oraz uzyskano zmniejszenie nasilenia zmęczenia. W obu badaniach RAPID istotną poprawę w zakresie sprawności uzyskali chorzy leczeni CTZ w dawce 200 mg lub 400 mg już po pierwszej dawce leku; ta poprawa utrzymywała się przez cały okres trwania badań. Chorzy leczeni CTZ, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, wykazywali istotną statystycznie poprawę wydajności pracy, charakteryzowali się lepszą zdolnością do prowadzenia aktywnego życia rodzinnego, społecznego i spędzania czasu wolnego.</p> <p>W badaniach RAPID 1 i RAPID 2 CTZ pegol plus MTX znacząco hamował progresję zmian radiologicznych już w 16. tygodniu leczenia. U 342 chorych, którzy zakończyli 24-tygodniowy udział w badaniu RAPID 2 i rozpoczęli dalsze leczenie w ramach badania otwartego, oceniono skuteczność CTZ po 3 latach terapii; 79% chorych kontynuowało leczenie, a poprawa oceniana ACR20, ACR50, ACR70, DAS28 oraz indeksem HAQ-DI utrzymywała się do końca obserwacji na poziomie osiągniętym w 24. tygodniu. Zatrzymanie postępu zmian radiologicznych również utrzymywało się po 2,5-letniej obserwacji.</p> <p>Zgodnie z konsensusem dotyczącym leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych stwierdzono podobny profil działań niepożądanych w przypadku CTZ do profilu przy podawaniu innych leków biologicznych. W retrospektywnej analizie wyników badania RAPID okazało się, że szybkie ustąpienie objawów podmiotowych i przedmiotowych RZS po zastosowaniu CTZ pegol wiąże się z poprawą odległych wyników</p>	<p>W chwili obecnej nie są mi znane argumenty przemawiające za nie finansowaniem leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06) certolizumabem pegol w ramach programu lekowego.</p>	<p>Według zaleceń Europejskiej Ligi do Walki z Chorobami Reumatycznymi (<i>European League Against Rheumatism</i> – EULAR), stanowiska Zespołu Ekspertów Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii w leczeniu RZS podkreślana jest rola: wczesnej diagnozy oraz szybkiego rozpoczęcia leczenia lekami modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh). Celem leczenia jest uzyskanie remisji lub małej aktywności choroby. Cel terapeutyczny powinien być osiągnięty w ciągu 3, a najpóźniej 6 miesięcy. Konieczna jest ścisła kontrola aktywności choroby i w razie nieskuteczności dotychczasowego leczenia terapia musi być modyfikowana. Udowodniono że im wcześniej zastosujemy skuteczne leczenie, tym większa jest szansa na uzyskanie celu leczenia i poprawę rokowania.</p> <p>Metotreksat powinien być lekiem pierwszego wyboru u pacjentów z aktywnym RZS. Jeżeli istnieją przeciwwskazania do stosowania MTX, jego nieskuteczność lub nietolerancja, można zastosować inny syntetyczny LMPCh: leflunomid, sulfasalazynę, sole złota w postaci wstrzyknięć domięśniowych, cyklosporynę. U chorych, u których odpowiedź na leczenie MTX i/lub innymi syntetycznymi LMPCh w połączeniu z GKS albo bez GKS jest niedostateczna, powinno się rozpocząć leczenie biologicznym LMPCh – obecnie lekami pierwszego rzutu są inhibitory TNF<math>\alpha</math>. Chorzy na RZS, którzy nie zareagowali na leczenie pierwszym inhibitorem TNF<math>\alpha</math>, powinni otrzymać inny inhibitor TNF lub lek o innym mechanizmie działania: abatacept, rytuksymab lub tocilizumab.</p> <p>Zalecanymi inhibitorami TNF<math>\alpha</math> są: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab (wymienione w kolejności alfabetycznej). Dotychczas w Polsce w ramach programów terapeutycznych dostępne były trzy inhibitory TNF<math>\alpha</math>: adalimumab, etanercept, infliksymab i jeden lek o innym mechanizmie działania: rytuksymab. Obecnie istotne jest umożliwienie dostępu do innych uznanych leków biologicznych rekomendowanych przez EULAR i ACR (certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab, abatacept). W trakcie leczenia dotychczas stosowanymi lekami biologicznymi nie udaje się uzyskać u wszystkich chorych remisji albo co najmniej małej aktywności choroby, czasami występują także działania niepożądane uniemożliwiające dalszą terapię.</p> <p>Leczenie RZS certolizumabem pegol może przynieść korzyści zarówno dla chorych jak i dla płatnika.</p>
---	--	--	---

	<p>leczenia oraz lepszą kontrolą aktywności choroby. Wyniki analizy wskazują, że jeżeli chorzy uzyskują poprawę ACR20 lub poprawę wg DAS28 po 6-12 tygodniach leczenia, to wiąże się to z większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi ACR20/50/70 oraz małej aktywności choroby i remisji wg DAS28 po roku. Pacjenci, którzy nie zareagowali dobrze na leczenie do 12. tygodnia, mieli małą szansę na uzyskanie niskiej aktywności choroby po 52 tygodniach terapii i dalsze leczenie u nich jest zazwyczaj niecelowe.</p> <p>W badaniu REALISTIC oceniano skuteczność CTZ pegol u 1063 osób chorych na RZS po niepowodzeniu leczenia klasycznymi LMPCh lub innym inhibitorem TNF<math>\alpha</math> (38% chorych). W 12. tygodniu istotnie statystycznie więcej chorych w grupie leczonej CTZ pegol, w porównaniu z grupą kontrolną, uzyskało poprawę ACR20 (51% vs 25%), ACR50 (26% vs 9%), ACR70 (13% vs 3%) oraz remisję wg DAS28 (16 vs 5). Różnice były istotne statystycznie już po 2 tygodniach leczenia. U chorych, którzy w przeszłości byli leczeni innymi inhibitorami TNF<math>\alpha</math>, także uzyskano istotną statystycznie poprawę i była ona tylko nieznacznie mniejsza niż u chorych nieleczonych wcześniej inhibitorem TNF<math>\alpha</math> (ACR20 odpowiednio 47% i 53%).</p> <p>Ze względu na tylko pojedyncze wyniki badań bezpośrednio porównujących leki biologiczne próbuje się analizować ich skuteczność na podstawie metaanaliz. Mają one wiele ograniczeń z uwagi na odmienne grupy chorych, inne kryteria włączenia do badania i wyłączenia z badania oraz różny czas trwania RZS. Analizując 27 badań klinicznych z randomizacją, które trwały 6 miesięcy i w których uczestniczyło 11 049 chorych źle odpowiadających na leczenie klasycznymi LMPCh, Turkstra i wsp. starali się określić, który z leków jest najskuteczniejszy. Wszystkie analizowane leki, oprócz GLM i anakinry (ANK), wykazały poprawę w zakresie ACR20. Certolizumab pegol cechował się bardzo dobrą skutecznością w zakresie poprawy ACR20, ACR50 i ACR70 w porównaniu do innych ocenianych leków. W dwóch innych opublikowanych ostatnio metaanalizach potwierdzono dobrą skuteczność leczenia CTZ, także w porównaniu z innymi lekami biologicznymi. Launois i wsp. porównali 19 badań klinicznych z randomizacją, w których 3984 chorych na RZS było leczonych jednym z inhibitorów TNF-<math>\alpha</math> (INF, ETA, ADA, GLM lub CTZ), TCZ lub ANK, a 3174 otrzymywało placebo. Byli to chorzy, którzy nie uzyskali poprawy po stosowaniu klasycznych LMPCh. Porównanie osiągnięcia poprawy określanej ACR20 lub ACR50 wykazało, że CTZ jest co najmniej tak samo skuteczny jak pozostałe oceniane leki. Biorąc pod uwagę poprawę ACR20, CTZ okazał się bardziej skuteczny niż INF, ADA i ANK (OR w stosunku do placebo odpowiednio 11,8; 3,3; 3,7 i 2,4). Analizując poprawę ACR50, największą szansę na jej osiągnięcie wykazywały ETA i CTZ, ale różnice te nie były istotne statystycznie w porównaniu z innymi lekami. Ze względu na różne oceniane populacje i odmienne kryteria włączenia do badania wyniki tej metaanalizy muszą być zawsze omawiane z uwzględnieniem wielu ograniczeń tej metody. Czas trwania RZS przed włączeniem leku biologicznego w badaniach przed 2006 r. wynosił 6–13 lat, a po 2006 r. 5–11 lat. Badania z CTZ były prowadzone w ostatnich latach i być może to także przyczyniło się do osiągnięcia lepszych wyników, ponieważ leki biologiczne były włączane u chorych z krócej trwającym RZS. W kolejnej metaanalizie 2394 chorych biorących udział w badaniach klinicznych, leczonych CTZ w dawce 200 mg co drugi tydzień, w 24. tygodniu szansa na uzyskanie poprawy ACR50 była ponad 6 razy większa, a w 52. tygodniu ponad 5 razy większa niż u chorych z grupy kontrolnej. Istotnie statystycznie większą poprawę uzyskiwano także w sprawności ocenianej HAQ. Różnica w wartościach HAQ pomiędzy osobami leczonymi CTZ i grupą kontrolną wynosiła w 24. tygodniu -0,39, a w 52. tygodniu -0,42.</p>		<p>Udowodniono że jest to lek o co najmniej takiej samej skuteczności jak inne wcześniej stosowane inhibitory TNF<math>\alpha</math> i porównywalnej częstości działań niepożądanych. Dzięki szybkiemu działaniu już po 12 tygodniach można z dużym prawdopodobieństwem przewidzieć, u których chorych lek ten będzie także skuteczny w trakcie dłuższej terapii. Dzięki możliwości stosowania kolejnego inhibitora TNF<math>\alpha</math> zwiększy się konkurencyjność stosowanych preparatów i w przyszłości może to wpłynąć na obniżenie ceny tych leków, a więc jednocześnie zwiększenie ich dostępności dla chorych.</p>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. dobra skuteczność i bezpieczeństwo zostało potwierdzone w randomizowanych badaniach klinicznych (RAPID1 i RAPID2, Realistic)</li> <li>2. w przeprowadzonych badaniach zwraca uwagę szybkość działania leku (już w 1 tygodniu statystycznie istotnie więcej chorych uzyskało poprawę ACR20: 22,9% vs Placebo 5,6%)</li> <li>3. unikalna budowa cząsteczki – brak fragmentu Fc – mniejsza antygenowość i immunogenność, mniejsza toksyczność,</li> <li>4. wyniki analizy post hoc wskazują na możliwość przewidywania odległych odpowiedzi na leczenie certolizumabem już w ciągu 12 pierwszych tygodni terapii</li> </ol>	<p>Brak istotnych argumentów przeciwko refundacji</p>	<p>W pełni popieram refundowanie ze środków publicznych wnioskowej terapii certolizumabem u chorych na RZS o przebiegu agresywnym w oparciu o argumentację j. wyżej.</p>
	<p>Argumentami przemawiającymi za finansowaniem terapii certolizumabem pegol w reumatoidalnym zapaleniu stawów o przebiegu agresywnym ze środków publicznych są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wysoka skuteczność kliniczna leku udowodniona w kontrolowanych badaniach klinicznych. Skojarzone podawanie certolizumabu pegol z metotreksatem wiąże się ze statystycznie istotnie lepszą odpowiedzią</li> </ul>	<p><b>Nie znajduję przyczyn dla których terapia certolizumabem pegol nie powinna być</b></p>	<p>Na podstawie przytoczonych powyżej argumentów uważam, że leczenie certolizumabem pegol w agresywnym reumatoidalnym zapaleniu stawów powinno być finansowane ze środków publicznych.</p>

	<p>ACR20, ACR50 i ACR70 w porównaniu do samego metotreksatu w 24 i 52 tygodniu leczenia (punkty końcowe badań RAPID1 i RAPID2) [Keystone et al. Arthritis Rheumatism 2008; 58: 3319-3329; Smolen et al. An Rheum Dis 2009; 68: 797-804].</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leczenie certolizumabem pegol wiąże się ze zmniejszeniem progresji uszkodzenia stawów [Keystone et al. Arthritis Rheumatism 2008; 58: 3319-3329].</li> <li>- Leczenie certolizumabem pegol wiąże się z szybką poprawą jakości życia chorych, zmniejszeniem nasilenia bólu, uczucia zmęczenia, nasilenia aktywności choroby w ocenie pacjenta oraz poprawą sprawności fizycznej [Strand et al. Arthritis Res Threat 2009; 11: R170]. Leczenie certolizumabem pegol wiąże się również z poprawą efektywności pracy i zwiększeniem zaangażowania chorych w codzienne aktywności, co niewątpliwie korzystnie wpływa na pośrednie koszty związane z leczeniem reumatoidalnego zapalenia stawów [Kavanaugh et al. Arthritis Rheumatism 2009; 61: 1592-1600].</li> <li>- Odpowiedź kliniczna na leczenie certolizumabem pegol pojawia się wcześniej po jego rozpoczęciu. Statystycznie istotne różnice na korzyść leczenia certolizumabem pegol zostały zaobserwowane w 1 tygodniu leczenia dla odpowiedzi ACR20, w 2 tygodniu leczenia dla odpowiedzi ACR50 i 4 tygodniu leczenia dla odpowiedzi ACR70 [Keystone et al. Arthritis Rheumatism 2008; 58: 3319-3329].</li> <li>- Przewidywalność odległych wyników leczenia na podstawie wczesnej odpowiedzi do 12 tygodnia terapii. Analizy post-hoc badania klinicznego RAPID 1 wskazują, że szansa uzyskania korzystnych odległych wyników u chorych, którzy nie uzyskali odpowiedzi do 12 tygodnia jest niewielka, co pozwala szybciej podjąć właściwe decyzje terapeutyczne zmniejszając tym samym koszty leczenia i ekspozycję na nieskuteczną terapię [van der Heijde et al. J Rheumatol 2012; 39: 1326-1333, Keystone et al. J Rheumatol 2011; 38: 990-996].</li> <li>- Unikalna struktura cząsteczki leku - przeciwciało pozbawione fragmentu Fc i sprzężone z glikolem polietylenowym. Pegylacja istotnie poprawia właściwości farmakokinetyczne i potencjalnie przyczynia się do zmniejszenia immunogenności leku [Wiland i wsp. Reumatologia 2011; 49: 253-263, Chapman et al. Adv Drug Deliv Rev 2002; 54: 531-545].</li> </ul>	<p><b>finansowana ze środków publicznych.</b></p>	<p>Ponadto uważam, że dostęp do leczenia biologicznego w reumatoidalnym zapaleniu stawów w Polsce powinien zostać znacznie zwiększony, a wprowadzenie kolejnego leku do systemu refundacyjnego niewątpliwie wymusi konkurencję i korzystnie wpłynie na koszty leczenia.</p>
	<p>Zgodnie z zaleceniami ACR z 2008 r. zmodyfikowanymi w 2012 roku już we wczesnym reumatoidalnym zapaleniu stawów (trwającym do 6 miesięcy) z wysoka aktywnością choroby i obecnością złych czynników prognostycznych zaleca się stosowanie leków biologicznych z grupy anty-TNF alfa z/lub bez Metotreksatu lub terapię skojarzoną 2 lub 3 lekami modyfikującymi przebieg choroby. W przypadku umiarkowanej aktywności we wczesnym reumatoidalnym zapaleniu stawów z obecnością złych czynników prognostycznych zaleca się terapię skojarzoną 2 lub trzema lekami modyfikującymi przebieg choroby. Wśród leków biologicznych a grupy anty-TNF alfa do stosowania w pierwszej kolejności wg tych rekomendacji zaleca się stosowanie: Adalimumabu, Etanerceptu, Infliximabu., Certolizumabu pegol i Golimumabu. Wybór terapii powinien być uzależniony od ceny leku i preferencji pacjenta co do częstości i drogi podania leku. Współczesne leczenie powinno być oparte na dobraniu takiej metody leczenia, aby w ciągu 3 miesięcy uzyskać remisję lub niską aktywność choroby. Jeżeli nie uda się osiągnąć tego jedna metoda leczenia należy zastosować kolejną po 3 miesiącach zgodnie z rekomendacjami. Przy nieskuteczności jednego z leków anty- TNFalfa zalecane jest zastosowanie innego preparatu anty-TNF alfa lub zastosowanie leku biologicznego o innym mechanizmie działania. Certolizumab pegol ma udokumentowaną licznymi badaniami skuteczność w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o aktywnym przebiegu w połączeniu z Metotreksatem i w monoterapii. Większa ilość leków biologicznych dostępna do leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów daje możliwość zoptymalizowania indywidualnego leczenia dla każdego pacjenta pod kątem tolerancji leku, jego skuteczności i drogi podania.</p>	<p>Wszystkie leki biologiczne z grupy anty- TNF alfa wykazują skuteczność w leczeniu aktywnego reumatoidalnego zapalenia stawów. Nie ma badań klinicznych, które porównywałyby skuteczność jednego anty-TNF alfa w porównaniu do innego, zatem wybór leku, który zostanie zastosowany u chorego powinien być uwarunkowany na obecnym etapie wiedzy ceną terapii. Jeżeli cena jednostkowa leku Certolizumab pegol jest większa w porównaniu do innych leków z tej grupy, lek ten nie powinien być finansowany ze środków publicznych.</p>	<p>Przebieg reumatoidalnego zapalenia stawów jest u każdego pacjenta inny, inna jest też odpowiedź na stosowane leczenie. Terapia reumatoidalnego zapalenia stawów powinna być włączona jak najwcześniej i ukierunkowana na uzyskanie remisji choroby lub jej niskiej aktywności. Wymaga to dostosowania indywidualnej metody leczenia do każdego chorego. Reakcja na ten sam lek jest u każdego chorego inna, zatem im więcej leków ma do dyspozycji lekarz reumatolog, tym łatwiej mu dobrać właściwą terapię i osiągnąć u chorego remisję choroby.</p>



## Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

n/d

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego: Cimzia (certolizumab pegol, CZP) 200mg/ml, 2 ampułkostrzykawki, EAN 5909990734894 w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) certolizumabem pegol” został przekazany do AOTM w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku dołączono roboczy projekt programu lekowego oraz komplet analiz farmakoekonomicznych.

### Problem zdrowotny

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą chorobą układową tkanki łącznej o podłożu autoimmunologicznym, charakteryzującą się nieswoistym zapaleniem symetrycznym stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych, prowadzącą do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci.

### Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory dla CZP w analizie wnioskodawcy wskazano 3 inne leki z grupy I TNFalfa: adalimumab, etanercept oraz infliksymab. Wybór ten został uznany za uzasadniony w świetle wytycznych praktyki klinicznej, stanowisk ekspertów oraz sytuacji refundacyjnej w Polsce.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Oceniany produkt leczniczy, zgodnie z intencją wnioskodawcy, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, funkcjonować ma w ramach Programu Lekowego ‘Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) certolizumabem pegol’. Jako komparatory dla CZP w populacji chorych na agresywną postać RZS w analizie wnioskodawcy wskazano 3 inne leki z grupy I TNFalfa: adalimumab, infliksimab i etanercept, których stosowanie regulowane jest zapisami już funkcjonującego Programu Lekowego ‘Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym’. Wybór tych komparatorów uznano za zasadny.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących CZP z adalimumabem, infliksimabem i etanerceptem, a jedynie z placebo. Z tego względu w pierwszej kolejności wnioskodawca przeprowadził ocenę poszczególnych substancji na podstawie dostępnych badań, w których były porównywane do placebo, a następnie – porównania pośrednie między CZP a poszczególnymi komparatorami poprzez wspólny komparator (placebo).

Z uwagi na brak wystarczających dowodów naukowych, które pozwalały na przeprowadzenie wnioskowania o efektywności klinicznej CZP i pozostałych bDMARD w populacji docelowej zgodnej z zapisem Programów Lekowych – niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi DMARD, w tym MTX – do analizy klinicznej wnioskodawca włączył badania, które uwzględniały dorosłych pacjentów z RZS po niepowodzeniu terapii co najmniej jednym cDMARD, bez względu na rodzaj otrzymywanego wcześniej preparatu.

Ponadto, nie odnaleziono badań oceniających zastosowanie CZP ani adalimumabu, infliksimabu i etanerceptu w terapii II linii agresywnego RZS, które to zastosowanie przewidziane jest zapisami proponowanego Programu Lekowego dla CZP, jak i już istniejącego Programu dla adalimumabu, infliksimabu i etanerceptu. **Odnaleziono natomiast badania, w których oceniano wskazane leki biologiczne w I linii leczenia biologicznego.**

Ostatecznie, do analizy klinicznej wnioskodawca włączył **dwa duże randomizowane, podwójnie zaślepione badania kliniczne III fazy RAPID1 i RAPID2**. Były to badania, w których oceniano CZP w porównaniu z placebo i wszystkie grupy dostawały równocześnie metotreksat. Łącznie, w obu badaniach udział wzięło 965 pacjentów z agresywną postacią RZS otrzymujących CZP w schemacie 400 mg s.c. w 0, 2, 4 tyg., a następnie 200 mg co 2 tygodnie lub PLC, a więc tak, jak pozwalała ChPL. Okres obserwacji w badaniu RAPID1 i RAPID2 wynosił odpowiednio 52 tygodnie i 24 tygodnie.

Badania **RAPID1** i **RAPID2** były badaniami rejestracyjnymi, typu **pivotal, superiority**. We wszystkich badaniach pierwszorzędowym punktem końcowym był wskaźnik ACR20 w 24 tygodniu leczenia. Badanie RAPID1 oceniało także dodatkowy pierwszorzędowy punkt końcowy – zmianę względem pomiaru wejściowego dla mTSS w 52 tyg. w celu określenia stopnia destrukcji stawów. Analizy statystyczne prowadzono w populacji ITT.

W opinii analityków AOTM, najistotniejszym ograniczeniem przy wnioskowaniu o efektywności klinicznej CZP jest specyficzna konstrukcja badań RAPID1 oraz RAPID2 – w obu pacjenci poddawani byli obligatoryjnej ewaluacji odpowiedzi na leczenie mierzonej jako wynik ACR20 w 12 oraz 14 tyg. i pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie, byli wykluczani z badania w 16 tyg., z możliwością kontynuacji terapii certolizumabem pegol w ramach badania otwartego, gdzie podawano im większą dawkę podtrzymującą CZP – 400mg co 2 tygodnie (niezarejestrowaną). Pacjenci, którzy zdecydowali się na wzięcie udziału w badaniu otwartym, nie byli poddawani dalszej ocenie w zakresie bezpieczeństwa. Ponieważ odsetek pacjentów wykluczonych z powodu braku skuteczności terapii w 16 tyg. był większy w grupie PLC niż w grupie CZP, pacjenci z tego ramienia cechowali się krótszą ekspozycją na leczenie, a co za tym idzie również krótszym okresem zbierania danych dla skuteczności i bezpieczeństwa: jak wskazują publikacje, w 16 tygodniu z badań RAPID1 oraz RAPID2 wycofano odpowiednio po ok. 63% i 80% pacjentów z grupy PLC, w czasie gdy z grupy CZP – po ok. 20%. **To może wpływać na kierunek wnioskowania zarówno w porównaniu bezpośrednim, jak i pośrednim z innymi inhibitorami TNF- $\alpha$ : przeszacowanie wyników na korzyść CZP w aspekcie skuteczności oraz na jego niekorzyść w aspekcie bezpieczeństwa.**

### Wyniki skuteczności CZP vs PLC

Dla poszczególnych parametrów skuteczności wnioskodawca przedstawił wyniki w rozbiciu na 12, 24 i 52 tydzień obserwacji, co jest uzasadnione – w 12 tygodniu trwania obu badań nastąpił szczyt liczby pacjentów z ACR20, po 24 tygodniach zakończyła się badanie RAPID2, a po 52 – badanie RAPID1. Koniec trwania obu badań był także często okresem wyznaczonym do pomiaru drugorzędowych punktów końcowych.

**ACR20** – w badaniu RAPID1 w poszczególnych okresach obserwacji liczba pacjentów z ACR20 była istotnie statystycznie większa w grupie CZP niż w grupie PLC ( $p < 0,001$  w każdym przypadku). Ostatecznie w 52 tyg. w grupie CZP stwierdzono 53% pacjentów z ACR20 vs 13% w grupie PLC, RB=4,07, a parametr NNT=2,49. W badaniu RAPID2 w poszczególnych okresach obserwacji liczba pacjentów z ACR20 była również istotnie statystycznie większa w grupie CZP niż w grupie PLC ( $p < 0,001$  w każdym przypadku). Ostatecznie w 24 tyg. w grupie CZP stwierdzono 57% pacjentów z ACR20 vs 9% w grupie PLC, RB=6,62, a parametr NNT=2,06.

**ACR50** – w badaniu RAPID1 w poszczególnych okresach obserwacji liczba pacjentów z ACR50 była istotnie statystycznie większa w grupie CZP niż w grupie PLC ( $p < 0,001$  w każdym przypadku). Ostatecznie w 52 tyg. w grupie CZP stwierdzono 38% pacjentów z ACR50 vs 8% w grupie PLC, RB=5,10, a parametr NNT=3,24. W badaniu RAPID2 w poszczególnych okresach obserwacji liczba pacjentów z ACR50 była również istotnie statystycznie większa w grupie CZP niż w grupie PLC ( $p < 0,001$  w każdym przypadku). Ostatecznie w 24 tyg. w grupie CZP stwierdzono 33% pacjentów z ACR50 vs 3% w grupie PLC, RB=10,33, a parametr NNT=3,40.

**ACR70** – w badaniu RAPID1 w poszczególnych okresach obserwacji liczba pacjentów z ACR70 była istotnie statystycznie większa w grupie CZP niż w grupie PLC ( $p < 0,001$  w każdym przypadku). Ostatecznie w 52 tyg. w grupie CZP stwierdzono 22% pacjentów z ACR70 vs 4% w grupie PLC, RB=6,22, a parametr NNT=5,45. W badaniu RAPID2 nie podano informacji na temat istotności statystycznej dla liczby pacjentów z ACR70 po 12 tygodniach obserwacji (jakkolwiek z zakresu przedziału ufności dla RB i RD wynika, że wynik był istotny statystycznie na korzyść CZP), natomiast po 24 tygodniach odsetek pacjentów z ACR70 był istotnie statystycznie większy w grupie CZP niż w grupie PLC (16% vs 1%,  $p \leq 0,01$ ). RB wynosiło wówczas 20,13, a parametr NNT=6,64.

**Komponenty ACR** – w obu badaniach wszystkie analizowane komponenty ACR uległy istotnemu polepszeniu w grupie CZP vs PLC, szczególnie liczba tkliwych stawów i liczba obrzękniętych stawów (drugorzędowe punkty końcowe w obu badaniach) była istotnie statystycznie mniejsza w grupie CZP niż w grupie PLC (zmiana względem pomiaru wejściowego).

**mTSS – zmiany radiologiczne w obrazie stawów rąk i stóp** (pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu RAPID1 w 52 tyg.) – w badaniu RAPID1 zarówno po 24, jak i po 52 tygodniach raportowano mniejszą średnią zmianę mTSS względem wartości wejściowej w grupie CZP w porównaniu do PLC i wynik był w obu przypadkach istotny statystycznie. Zatem CZP istotnie statystycznie bardziej hamował progresję choroby w obszarze stawów rąk i stóp w porównaniu do PLC i w 52 tygodniu badania średnia zmiana w mTSS u pacjentów z grupy CZP wynosiła 0,4, a u pacjentów z grupy PLC 2,80, MD=-2,40,  $p < 0,001$ . W badaniu RAPID2 uzyskano również wynik istotny statystycznie na korzyść CZP – w 24 tygodniu badania w grupie CZP zmiana mTSS wynosiła 0,20, a w grupie PLC 1,20, MD=-1,00,  $p \leq 0,01$ .

**Remisja choroby zgodnie z DAS28** – uzyskanie remisji choroby wg DAS28, definiowanej jako wynik  $DAS28 < 2,6$ , oceniano tylko w badaniu RAPID2 – po 24 tygodniach obserwacji wartość  $DAS28 < 2,6$  w grupie CZP uzyskało więcej pacjentów niż w grupie PLC i wynik był na granicy istotności statystycznej (9% vs <1%,  $RR=11,87$ ,  $NNT=11,68$ ,  $p \leq 0,05$ ).

**Wycofanie z badania z powodu braku skuteczności** – w badaniu RAPID1 po 16 tygodniach z grupy PLC wycofano istotnie statystycznie więcej pacjentów niż z grupy CZP (63% vs 21%,  $RR=0,34$ ,  $NNH=2,40$ ,  $p < 0,05$ ). Po 52 tygodniach wynik nadal był istotny statystycznie na niekorzyść PLC względem CZP (71% vs 25%,  $RR=0,35$ ,  $NNH=2,18$ ,  $p < 0,05$ ). W badaniu RAPID2 po 16 tygodniach z grupy PLC wycofano również istotnie statystycznie więcej pacjentów niż z grupy CZP (80% vs 20%,  $RR=0,25$ ,  $NNH=1,68$ ,  $p < 0,05$ ). Po 24 tygodniach wynik nadal był istotny statystycznie na niekorzyść PLC względem CZP (84% vs 22%,  $RR=0,26$ ,  $NNH=1,61$ ,  $p < 0,05$ ).

**Wyniki skuteczności klinicznej raportowane przez pacjenta** – w obu badaniach liczne parametry dotyczące oceny stanu zdrowia w czasie stosowania obu porównywanych interwencji oceniane były przez pacjentów z zastosowaniem odpowiednich kwestionariuszy lub skal. Wszystkie stanowiły drugorzędowe punkty końcowe. Wykazano istotną statystycznie przewagę CZP nad PLC dla takich parametrów, jak ocena funkcjonalności fizycznej w skali HQA-DI, jakość życia zależna od zdrowia mierzona w skali SF-36, ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta (PtGA), zmęczenie w skali FAS i ból reumatyczny w skali VAS, m.in. w minimalnej istotnej klinicznie różnicy (MCID) między pomiarem wejściowym a wyjściowym.

### Wyniki bezpieczeństwa CZP vs PLC

Badanie RAPID1, które trwało dłużej i do którego zrandomizowano więcej pacjentów niż do badania RAPID2, w odniesieniu do pewnych wyników bezpieczeństwa wykazywało istotność statystyczną na niekorzyść CZP w porównaniu do PLC. Sytuacja taka nie miała miejsca w badaniu RAPID2 (wyniki były niepewne lub wykazywano brak istotności statystycznej).

W badaniu RAPID1 w grupie CZP obserwowano istotnie statystycznie częściej niż w grupie PLC: zdarzenia niepożądane ogółem (75% vs 58%,  $RR=1,29$ ,  $NNH=5,90$ ), ciężkie zdarzenia niepożądane (11% vs 6%,  $RR=2,08$ ,  $NNH=16,80$ ) oraz infekcje (44% vs 26%,  $RR=1,67$ ,  $NNH=5,72$ ). W odniesieniu do występowania nowotworów złośliwych, w badaniu tym nie stwierdzono pomiędzy badanymi grupami różnic istotnych statystycznie (w ujęciu procentowym: 2% w grupie CZP vs 1% w grupie PLC). Dla takich pomiarów, jak wycofanie z badania z powodu zdarzenia niepożądanego i ciężkich infekcji nie ma pewności co do poziomu istotności statystycznej, jakkolwiek w grupie CZP w ujęciu procentowym więcej pacjentów doświadczało tych efektów niż w grupie PLC (odpowiednio 4% vs 2% i 4% vs 1%).

Jak stwierdzono powyżej, w badaniu RAPID2 nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi grupami lub nie było pewności co do poziomu istotności. Jednakże w grupie CZP w ujęciu procentowym stwierdzano poszczególne efekty uboczne częściej niż w grupie PLC i tak w odniesieniu do:

- wycofania z badania ogółem w grupie CZP wystąpiły u 5% pacjentów, w grupie PLC – u 2%,
- zdarzenia niepożądane ogółem w grupie CZP wystąpiły u 56% pacjentów, w grupie PLC – u 53%,
- ciężkie zdarzenia niepożądane w grupie CZP wystąpiły u 7% pacjentów, w grupie PLC – u 3%,
- infekcje w grupie CZP wystąpiły u 28% pacjentów, w grupie PLC – u 21%,
- nowotwory złośliwe w grupie CZP wystąpiły u <1% pacjentów, w grupie PLC – u 1%,

Dla ciężkich infekcji nie było pewności co do poziomu istotności w różnicach między ocenianymi grupami, jakkolwiek w grupie CZP w ujęciu procentowym stwierdzano takie zdarzenia częściej niż w grupie PLC (3% vs 0%).

W przeprowadzonej w ramach analizy skuteczności ocenie śmiertelności pacjentów w obu badaniach nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą CZP a PLC w żadnym z badań.

European Public Assessment Report dla Cimzia przedstawia zapisy Planu Zarządzania Ryzykiem zawierającym Plan Minimalizacji Ryzyka, zatem działania, jakie podmiot odpowiedzialny dla leku Cimzia musi wdrożyć w momencie wprowadzenia go na rynek w celu minimalizacji ryzyka wystąpienia pewnych zagrożeń związanych z bezpieczeństwem stosowania CZP. Do tych działań należy m.in. prowadzenie programu edukacyjnego dla personelu medycznego i pacjentów na temat ryzyka wystąpienia infekcji (określone jako istotne zidentyfikowane ryzyko), w tym ciężkich infekcji oportunistycznych, nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków, zastoinowej niewydolności serca i zdarzeń niedokrwiennych, zaburzeń demielinizacyjnych, anemii aplastycznej, pancytopenii, neutropenii, trombocytopenii, leukopenii, ciężkich krwawień, tocznia i zespołów toczniopodobnych, reaktywacji WZW typu B (określone jako istotne potencjalne ryzyko).

EPAR Cimzia podsumowuje, że profil bezpieczeństwa CZP jest zbliżony do tego dla innych I TNFalfa. Infekcje, włączając przypadki infekcji ciężkich i oportunistycznych, były najczęstszymi zdarzeniami

niepożądanymi/ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w nadaniach nad CZP. Częstość występowania gruźlicy u pacjentów stosujących CZP wydaje się być wysoka, jednak osoby rekrutowane do badań często pochodziły z krajów podwyższonego ryzyka i wykazywały pozytywny test PPD w czasie wejścia do badania. Ponadto, w odniesieniu do wzrostu częstości występowania nowotworów złośliwych, jest to również ryzyko typowe dla I TNFalfa. Jakkolwiek, aby w pełni ocenić ryzyko, konieczne są dane z dłuższego okresu obserwacji. Stwierdzono także nieznacznie wyższy odsetek patologicznych krwawień w obrębie macicy u osób stosujących CZP.

Ostatecznie, ChPL dla Cimzia ustalona w oparciu o wyniki wszystkich badań prowadzonych nad lekiem stwierdza, że do częstych działań niepożądanych tego leku należą: zakażenia bakteryjne, wirusowe, zaburzenia przebiegające z eozynofilią, leukopenia, ból głowy, zaburzenia czucia, nadciśnienie tętnicze, nudności, zapalenie wątroby, wysypka, gorączka, ból, osłabienie, świąd, reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

### **Wyniki porównań pośrednich CZP vs ADA, CZP vs ETN, CZP vs INF**

Wnioskodawca przeprowadził porównania pośrednie badań nad CZP poprzez wspólny komparator –PLC – z badaniami nad ADA, ETN oraz INF. Do ich wyników należy jednak podchodzić z ostrożnością – jak każde porównania pośrednie niosą ze sobą ryzyko wypaczenia wyników (pacjenci nie podlegają ocenie wg jednolitych zasad tego samego badania klinicznego). Ponadto, jak zauważyli analitycy AOTM, badania nad ADA, ETN i INF często charakteryzowały się włączaniem pacjentów z dłuższym stażem chorobowym, czyli dłuższą średnią lub medianą trwania RZS przed włączeniem do badań, w porównaniu do badań nad CZP: w dwóch badaniach nad ADA na cztery włączone różnica względem badań nad CZP była nawet dwukrotna, podobnie jak w jednym z trzech badań nad ETN, w odniesieniu do INF pacjenci właściwie we wszystkich włączonych badaniach dłużej chorowali od pacjentów włączonych do badań nad CZP – średnio od 1 roku do 3 lat. Zatem leczenie za pomocą ADA, ETN i INF w takich populacjach mogło być mniej skuteczne niż w populacji takiej, jaka była włączona do badań nad CZP, co może prowadzić do przeszacowania wyników skuteczności na korzyść CZP w porównaniach pośrednich, szczególnie gdy weźmie się pod uwagę specyficzną konstrukcję badań and CZP – obligatoryjne usuwanie z badań pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie do 16 tygodnia.

Inną kwestią jest fakt włączania do porównań stosunkowo wielu badań nad ADA, ETN i IFN, które nie były prowadzone na rasie kaukaskiej, a na populacjach azjatyckich, lub które rekrutowały stosunkowo niewielu pacjentów. W stosunkowo wielu badaniach nie podawano także wielu szczegółów, np. w odniesieniu do metodyki ich prowadzenia, długości trwania choroby, liczby przyjmowanych DMARD.

Wyniki porównań pośrednich wykonanych przez wnioskodawcę są następujące:

- CZP vs ADA: spośród wszystkich analizowanych punktów końcowych stwierdzono jedynie, że szansa uzyskania odpowiedzi ACR20 w grupie CZP była istotnie statystycznie wyższa niż w grupie ADA po 3 miesiącach obserwacji (OR = 2,05 [1,28; 3,28]).
- CZP vs ETN: spośród wszystkich analizowanych punktów końcowych stwierdzono, że:
  - szansa uzyskania odpowiedzi ACR20 była znamienne statystycznie wyższa w badaniach dotyczących CZP w porównaniu z ETN po 12 miesiącach obserwacji (OR = 4,04 [2,10; 7,78]).
  - szansa uzyskania odpowiedzi ACR50 była znamienne statystycznie wyższa w badaniach dotyczących CZP w porównaniu z ETN po 12 miesiącach obserwacji (OR = 2,61 [1,32; 5,16]).
  - szansa uzyskania odpowiedzi ACR70 była znamienne statystycznie wyższa w badaniach dotyczących CZP w porównaniu z ETN po 6 miesiącach obserwacji (OR = 3,63 [1,50; 8,80]).
  - wykazano znamienne statystycznie różnicę na korzyść CZP w porównaniu z ETN dla 12 miesięcy obserwacji (OR = 4,29 [1,20; 7,38]) w klinicznie istotnej odpowiedzi wg HAQ-DI.
  - dla 12 miesięcy obserwacji wykazano, że CZP istotnie statystycznie zwiększa szansę wycofania z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (OR = 4,15 [1,06; 16,21]).
  - dla 12 miesięcy obserwacji wykazano, że CZP istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych (OR = 2,18 [1,21; 3,94]).
  - wykazano, że CZP w porównaniu z ETN istotnie statystycznie zwiększa szansę wystąpienia ciężkich zdarzeń nieporządných po 12 miesięcy obserwacji (OR = 3,31 [1,32; 8,33]).
  - dla 12 miesięcy obserwacji zaobserwowano, że CZP w sposób istotny statystycznie zwiększa szansę wystąpienia infekcji (OR = 1,99 [1,16; 3,41]).
- CZP vs INF: spośród wszystkich analizowanych punktów końcowych stwierdzono, że:
  - po 6 miesiącach obserwacji szansa uzyskania odpowiedzi ACR20 w grupie CZP była istotnie statystycznie wyższa niż w grupie leczonej INF (OR = 2,70 [1,65; 4,41]).
  - po 6 miesiącach obserwacji szansa uzyskania odpowiedzi ACR50 w grupie CZP była istotnie statystycznie wyższa niż w grupie leczonej INF (OR = 2,03 [1,06; 3,89]).
  - po 6 miesiącach obserwacji wykazano statystycznie istotną różnicę na korzyść CZP dla ACR70 (OR = 3,29 [1,24; 8,71]).

- stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy ocenianymi interwencjami w bezwzględnej zmianie wskaźnika DAS28 na korzyść CZP (WMD = -1,00 [-1,52; -0,48]) dla okresu obserwacji wynoszącego 6 miesięcy.
- po 12 miesiącach obserwacji różnica pomiędzy ocenianymi interwencjami w ilości ciężkich zdarzeń niepożądanych osiągnęła poziom istotności statystycznej na korzyść INF (OR = 4,63 [1,57; 13,62]).
- różnica w liczbie ciężkich infekcji osiągnęła poziom istotności statystycznej po 12 miesiącach obserwacji na korzyść INF (OR = 16,12 [1,78; 145,79]).

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Przy poziomie cen aktualnym na dzień złożenia wniosku, inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) dla zastosowania certolizumabu pegol w miejsce:

- adalimumabu wyniósł [REDACTED]
- etanerceptu wyniósł [REDACTED]
- infliksymabu wyniósł [REDACTED]

z perspektywy płatnika publicznego [REDACTED]

Jak widać, przy wnioskowanej cenie zbytu netto ICUR dla leku Cimzia jest [REDACTED] od aktualnego progu opłacalności w wysokości 99 543 PLN (3xPKB *per capita*) w przypadku porównania [REDACTED]

[REDACTED] Wyniki sugerują, że wnioskowana technologia lekowa jest [REDACTED]

[REDACTED], inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) dla zastosowania certolizumabu pegol w miejsce:

- adalimumabu wyniósł [REDACTED]
- etanerceptu wyniósł [REDACTED]
- infliksymabu wyniósł [REDACTED]

z perspektywy płatnika publicznego.

Widoczne jest, że w tym wariancie przy wnioskowanej cenie zbytu netto ICUR dla leku Cimzia jest [REDACTED] od aktualnego progu opłacalności 99 543 PLN (3xPKB *per capita*) w przypadku porównania [REDACTED]

Przy uwzględnieniu poziomu cen na dzień zakończenia analizy weryfikacyjnej, z perspektywy płatnika publicznego inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) dla zastosowania certolizumabu pegol w miejsce:

- adalimumabu wyniósł [REDACTED]
- infliksymabu wyniósł [REDACTED]

Oznacza to, że przy aktualnym poziomie cen i wnioskowanej cenie zbytu netto certolizumabu pegol, ICUR dla leku Cimzia jest [REDACTED] od aktualnego progu opłacalności [REDACTED]

[REDACTED] Wyniki sugerują, że wnioskowana technologia lekowa jest [REDACTED]

Natomiast [REDACTED], a przy uwzględnieniu aktualnego poziomu cen, inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) dla zastosowania certolizumabu pegol w miejsce:

- adalimumabu wyniósł [REDACTED]
- etanerceptu wyniósł [REDACTED]
- infliksymabu wyniósł [REDACTED]

z perspektywy płatnika publicznego.

Widoczne jest, że [redacted] przy wnioskowanej cenie zbytu netto ICUR dla leku Cimzia jest [redacted] od aktualnego progu opłacalności [redacted]

Z perspektywy płatnika publicznego progowa cena zbytu netto za opakowanie leku Cimzia kształtuje się następująco:

- [redacted] w przypadku porównania z adalimumabem;
  - [redacted] w przypadku porównania z etanerceptem;
  - [redacted] w przypadku porównania z infliksymabem;
- b) [redacted]
- [redacted] w przypadku porównania z adalimumabem;
  - [redacted] w przypadku porównania z etanerceptem;
  - [redacted] w przypadku porównania z infliksymabem.

Zaproponowana przez wnioskodawcę cena netto opakowania leku to [redacted], a więc jest ona [redacted]

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Cimzia (certolizumab pegol) w leczeniu dorosłych z reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Populację docelową stanowią dorośli z RZS o przebiegu agresywnym, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym terapii metotreksatem. Wielkość populacji docelowej i rozpowszechnienie CZP w przypadku pozytywnej decyzji o refundacji tego leku oszacowano na podstawie danych sprzedażowych z Polski [redacted]

Analizę przeprowadzono **jedynie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ)** ze względu na sposób finansowania leków biologicznych w RZS w Polsce – nie dochodzi do współpłacenia pacjentów za leki.

Analizę opracowano przy założeniu, że certolizumab pegol będzie finansowany przez NFZ w ramach PL leczenia RZS począwszy od 1 stycznia 2013 roku. Prognozowaną liczebność populacji docelowej oraz przewidywane wydatki płatnika przedstawiono **w 3-letnim** horyzoncie czasowym.

W analizie uwzględniono ponoszone przez płatnika następujące kategorie kosztów:

- koszt leków biologicznych,
- koszt podania leków biologicznych,
- koszt monitorowania terapii lekami biologicznymi,
- koszt kwalifikacji i weryfikacji leczenia biologicznego,
- koszty medyczne niezwiązane z terapią lekami biologicznymi,
- koszt leków dodatkowych (metotreksat).

### Wyniki analizy wnioskodawcy:

Wydatki inkrementalne płatnika publicznego [redacted] [redacted] odpowiednio w latach 2013, 2014 i 2015. Natomiast w [redacted] [redacted] odpowiednio dla lat 2013, 2014 i 2015 [redacted]

### Obliczenia własne Agencji:

Obliczenia uwzględniają ceny leków zgodne z obwieszczeniem MZ z dnia 1 lipca 2012 roku.

Łączne wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego w wariantcie podstawowym, [redacted] [redacted], przy uwzględnieniu cen leków z obwieszczenia MZ z dnia 1 lipca 2012r. wyniosą w roku 2013 [redacted]

[redacted] z perspektywy płatnika publicznego w wariantcie podstawowym, [redacted] [redacted], przy uwzględnieniu cen leków z obwieszczenia MZ z dnia 1 lipca 2012r. wyniosą w latach 2013, 2014 i 2015 odpowiednio [redacted]

### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

---

**Uwagi do zapisów programu lekowego**

**Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Większość zagranicznych agencji HTA pozytywnie oceniła certolizumab pegol, rekomendując jego finansowanie ze środków publicznych z ograniczeniami, poza agencją kanadyjską i nowozelandzką, które wypowiedziały się negatywnie.

## 13. Źródła

### Piśmiennictwo

ChPL Cimzia [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001037/WC500069763.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf)

ChPL ADA [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000481/WC500050870.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf)

ChPL ETN [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000262/WC500027361.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf)

ChPL INF [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000240/WC500050888.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf)

EPAR Cimzia [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/001037/WC500069735.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001037/WC500069735.pdf)

### Problem zdrowotny

Szczeklik 2010 Szczeklik A. red. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010

Puszczewicz 2010 Puszczewicz M. (red.). Wie ka Interna. Reumatologia. Medical Tribune Polska 2010

EULAR 2010 <http://ard.bmj.com/content/early/2010/05/04/ard.2009.126532.full.pdf>

### Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

EULAR 2010 <http://ard.bmj.com/content/early/2010/05/04/ard.2009.126532.full.pdf>

HAS 2007 [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/treatment\\_of\\_established\\_ra\\_-\\_guidelines.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/treatment_of_established_ra_-_guidelines.pdf)

NICE 2010 <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13108/50413/50413.pdf>

BSR 2009 <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11867/37914/37914.pdf>

BSR 2009 [http://www.rheumatology.org.uk/includes/documents/cm\\_docs/2009/m/management\\_of\\_rheumatoid\\_arthritis\\_after\\_first\\_2\\_years.pdf](http://www.rheumatology.org.uk/includes/documents/cm_docs/2009/m/management_of_rheumatoid_arthritis_after_first_2_years.pdf)

CADTH 2010 <http://www.cadth.ca/en/search?q=certolizumab+pegol>

HAS 2010 [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/?text=certolizumab+pegol&opSearch=&search\\_antidot=true&lang=fr&portlet=c\\_39085&portal=si\\_1218525](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/?text=certolizumab+pegol&opSearch=&search_antidot=true&lang=fr&portlet=c_39085&portal=si_1218525)

Prescrire 2010 <http://english.prescrire.org/en/Search.aspx>

SMC 2010 [http://www.scottishmedicines.org.uk/General/Homepage\\_Search\\_Results?q=certolizumab+pegol&Submit=Search](http://www.scottishmedicines.org.uk/General/Homepage_Search_Results?q=certolizumab+pegol&Submit=Search)

PBAC 2010 [http://agencysearch.australia.gov.au/search/search.cgi?collection=agencies&client=445556fb&cool0=41&cool1=15&cool2=5&cool3=0&stem=2&scope\\_disable=off&num\\_ranks=20&profile=health&query=certolizumab+pegol](http://agencysearch.australia.gov.au/search/search.cgi?collection=agencies&client=445556fb&cool0=41&cool1=15&cool2=5&cool3=0&stem=2&scope_disable=off&num_ranks=20&profile=health&query=certolizumab+pegol)

PTAC 2012 <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC?q=CERTOLIZUMAB+PEGOL>

### Analiza kliniczna

Keystone 2008 Keystone E, Heijde D van der, Mason D Jr, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis and Rheumatism*. 2008; 58(11):3319–3329.

CSS RAPID1 Raport z badania RAPID-1. UCB Ref No: RXCE07D2324. [http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study\\_4349\\_0.pdf](http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_4349_0.pdf)

Strand 2009 Strand V, Mease P, Burmester GR, et al. Rapid and sustained improvements in health-related quality of life, fatigue, and other patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol plus methotrexate over 1 year: results from the RAPID 1 randomized controlled trial. *Arthritis Research & Therapy*. 2009; 11(6):R170

Smolen 2009 Smolen J, Landewé RB, Mease P, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009; 68(6):797–804

Strand 2011 Strand V, Smolen JS, van Vollenhoven RF, et al. Certolizumab pegol plus methotrexate provides broad relief from the burden of rheumatoid arthritis: analysis of patient-reported outcomes from the RAPID 2 trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011; 70(6):996–1002

Weinblatt 1999 Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *The New England Journal of Medicine*. 1999; 340(4):253–259.



- Bankhurst AD. Etanercept and methotrexate combination therapy. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 1999; 17(6 Suppl 18):S69–72.
- TEMPO 2004**  
Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2004; 363(9410):675–681.  
van der Heijde D, Klareskog L, Singh A, et al. Patient reported outcomes in a trial of combination therapy with etanercept and methotrexate for rheumatoid arthritis: the TEMPO trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006; 65(3):328–334.  
van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis and Rheumatism*. 2006; 54(4):1063–1074.  
van der Heijde D, Klareskog L, Boers M, et al. Comparison of different definitions to classify remission and sustained remission: 1 year TEMPO results. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005; 64(11):1582–1587.  
van der Heijde D, Klareskog L, Landewé R, et al. Disease remission and sustained halting of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2007; 56(12):3928–3939.
- Lan 2004**  
Lan J-L, Chou S-J, Chen D-Y, et al. A comparative study of etanercept plus methotrexate and methotrexate alone in Taiwanese patients with active rheumatoid arthritis: a 12-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan Yi Zhi*. 2004; 103(8):618–623.
- Chen 2006**  
Chen HA, Lin KC, Chen CH, et al. The effect of etanercept on anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. *Ann.Rheum.Dis*. 2006; 65(1):35–39.
- ARMADA 2003**  
Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis and Rheumatism*. 2003; 48(1):35–45.
- Keystone 2004**  
Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis and Rheumatism*. 2004; 50(5):1400–1411.
- Kim 2007**  
Kim HY, Lee SK, Song YW, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of the human anti-tumor necrosis factor antibody adalimumab administered as subcutaneous injections in Korean rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *APLAR Journal of Rheumatology*. 2007; (10):9–16.
- Chen 2009**  
Chen D-Y, Chou S-J, Hsieh T-Y, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, comparative study of human anti-TNF antibody adalimumab in combination with methotrexate and methotrexate alone in Taiwanese patients with active rheumatoid arthritis. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan Yi Zhi*. 2009; 108(4):310–319.
- ATTRACT 1999**  
Maini R, St Clair EW, Breedveld F, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *ATTRACT Study Group. Lancet*. 1999; 354(9194):1932–1939.  
Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. The New England Journal of Medicine*. 2000; 343(22):1594–1602.
- START 2006**  
Westhovens R, Yocum D, Han J, et al. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis and Rheumatism*. 2006; 54(4):1075–1086.
- Zhan 2006**  
Zhang F-C, Hou Y., Huang F. Infliximab versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: A preliminary study from China. *APLAR Journal of Rheumatology*. 2006; 9(2):127–130.
- Abe 2006**  
Abe T, Takeuchi T, Miyasaka N, et al. A multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled trial of infliximab combined with low dose methotrexate in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2006; 33(1):37–44.
- ATTEST 2008**  
Schiff M, Keiserman M, Coddling C, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2008; 67(8):1096–1103.
- Analiza ekonomiczna Connock 2009**  
Evidence Review Group Report commissioned by the NIHR HTA Programme on behalf of NICE - Certolizumab pegol (CIMZIA®) for the treatment of Rheumatoid Arthritis. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/2.%20ERG%20report%20on%20certolizumab%20pegol%20for%20RA%2028-8-09.pdf>
- Lekander 2010**  
Lekander I, Borgström F, Svarvar P, et al. Cost-effectiveness of real-world infliximab use in patients with rheumatoid arthritis in Sweden. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. 2010; 26(01):54.
- Brennan 2004**  
Brennan A, Bansback N, Reynolds A, et al. Modelling the cost-effectiveness of etanercept in adults with rheumatoid arthritis in the UK. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2004; 43(1):62–72.
- Wong 2002**  
Wong JB, Singh G, Kavanaugh A. Estimating the cost-effectiveness of 54 weeks of infliximab for rheumatoid arthritis. *The American Journal of Medicine*. 2002; 113(5):400–408.
- Bansback 2005**  
Bansback NJ, Brennan A, Ghatnekar O. Cost effectiveness of adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Sweden. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005; 64(7):995–1002.
- Kaczor 2007**  
Kaczor M, Wójcik R. Analiza opłacalności stosowania inhibitorów TNF- $\alpha$  w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów w warunkach polskich. *Reumatologia*. 2007; 45(5):268–275.
- Marra 2007**  
Marra CA, Marion SA, Guh DP, et al. Not all „quality-adjusted life years” are equal. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2007; 60(6):616–624.
- Scott 2000**  
Scott DL, Fries JF. Changes in HAQ Scores Are Sensitive Measure of DMARD Therapy Effectiveness: Analyses of Leflunomide Trials in Rheumatoid Arthritis (RA). c (31.1.2010).

**Kielhorn 2006**

Kielhorn A, Porter D, Diamantopoulos A, et al. UK cost-utility analysis of rituximab in patients with rheumatoid arthritis that failed to respond adequately to a biologic disease-modifying antirheumatic drug. *Current Medical Research and Opinion*. 2008; 24(9):2639–2650.

## 14. Załączniki



Zal. 6. Strategia wyszukiwania dowodów naukowych

---

**Załącznik 6.**

**PubMed\_Cimzia (certolizumab pegol)\_24.08.2012**

**History**

[Clear history](#)

Recent queries

Search	Query	Items found
<a href="#">#12</a>	Search (#11) AND #6	<a href="#">121</a>
<a href="#">#11</a>	Search (#8) OR #10	<a href="#">113729</a>
<a href="#">#10</a>	Search (Arthrit*[Title/Abstract]) AND Rheumato*[Title/Abstract]	<a href="#">74837</a>
<a href="#">#8</a>	Search "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]	<a href="#">93597</a>
<a href="#">#6</a>	Search (((#5) OR #4) OR #3) OR #2	<a href="#">374</a>
<a href="#">#5</a>	Search (CDP870[Title/Abstract]) OR CDP 870[Title/Abstract]	<a href="#">35</a>
<a href="#">#4</a>	Search certolizumab[Title/Abstract]	<a href="#">287</a>
<a href="#">#3</a>	Search Cimzia[Title/Abstract]	<a href="#">14</a>
<a href="#">#2</a>	Search "certolizumab pegol" [Supplementary Concept]	<a href="#">182</a>

**EmBase\_Cimzia (certolizumab pegol)\_24.08.2012**

Search History (40 searches) (Click to close)

	Searches	Results
1	exp certolizumab pegol/	1896
2	certolizumab.ti,ab,kw.	653
3	cimzia.ti,ab,kw.	23
4	CDP870.ti,ab,kw.	30
5	CDP 870.ti,ab,kw.	17
6	pha738144.ti,ab,kw.	0
7	pha 738144.ti,ab,kw.	0
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	2024
9	exp rheumatoid arthritis/	93067
10	"Arthriti*" .ti,ab,kw.	119931
11	"Rheumato*" .ti,ab,kw.	101058
12	10 and 11	76311
13	9 or 12	106786

14	8 and 13	944
15	exp "systematic review"/	52193
16	(systematic* and review*).ti,ab,kw.	68575
17	15 or 16	94052
18	exp meta analysis/	65128
19	(metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).ti,ab,kw.	50969
20	18 or 19	84795
21	exp randomized controlled trial/ or exp controlled clinical trial/	440214
22	(random* or mask* or blind* or control*).ti,ab,kw.	2897885
23	(trial or study or experiment).ti,ab,kw.	4773953
24	22 and 23	1463689
25	21 or 24	1652103
26	exp evidence based medicine/ or exp consensus development/ or exp diagnostic test accuracy study/ or exp outcomes research/	544696
27	(consensus and development).ti,ab,kw.	12558
28	(outcomes and research).ti,ab,kw.	59473
29	(evidence and based and medicine).ti,ab,kw.	20721
30	26 or 27 or 28 or 29	608938
31	exp practice guideline/ or exp consensus development/ or exp good clinical practice/	274676
32	"consensus*".ti,ab,kw.	103819
33	"standard*".ti,ab,kw.	795811
34	"recommendation*".ti,ab,kw.	149176
35	"Guidance*".ti,ab,kw.	63093
36	"guideline*".ti,ab,kw.	211269
37	32 or 33 or 34 or 35 or 36	1207065
38	30 or 31 or 37	1824789
39	17 or 20 or 25 or 38	2999221
40	14 and 39	325

## Cochrane\_Cimzia (certolizumab pegol)\_24.08.2012

### Current Search History

ID	Search	Hits
----	--------	------

---

#1	<a href="#">(certolizumab):ti,ab,kw</a>	40
#2	<a href="#">(cimzia):ti,ab,kw</a>	5
#3	<a href="#">(CDP870):ti,ab,kw or (CDP 870):ti,ab,kw or (pha738144):ti,ab,kw or (pha 738144):ti,ab,kw</a>	4
#4	<a href="#">(#1 OR #2 OR #3)</a>	42
#5	<a href="#">MeSH descriptor <b>Arthritis, Rheumatoid</b> explode all trees</a>	3888
#6	<a href="#">(Arthrit*):ti,ab,kw and (Rheumato*):ti,ab,kw</a>	5480
#7	<a href="#">(#5 OR #6)</a>	5604
#8	<a href="#">(#4 AND #7)</a>	16