



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Simponi (golimumab)
w ramach programu lekowego we wskazaniu:
leczenie golimumabem łuszczycowego zapalenia
stawów o przebiegu agresywnym**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-DS-4351-2/2013

Data ukończenia: 19 lipca 2013

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (MSD Polska Sp. z o.o., ul.Chłodna 51, 00-867 Warszawa, Polska).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (MSD Polska Sp. z o.o., ul.Chłodna 51, 00-867 Warszawa, Polska) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (MSD Polska Sp. z o.o., ul.Chłodna 51, 00-867 Warszawa, Polska).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

ADA – adalimumamb

Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji

BSR - British Society of Rheumatology

CADTH – ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*

CASPAR (ang. *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*) – kryteria klasyfikacyjne dla łuszczycowego zapalenia stawów

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

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

CMA (ang. *cost minimization analysis*) – analiza minimalizacji kosztów

ETA - etanercept

EULAR – ang. *European League Against Rheumatism*

GOL - golimumab

GKS - glikokortykosteroidy

GRAPPA – ang. *Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*

HAS – fr. *Haute Autorité de Santé*

IFX - infliksimab

INAHTA – (ang. *The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health*)

KK - Konsultant Krajowy

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

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.)

LOCF - (ang. *last observation carried forward*)

ŁZS – Łuszczycowe zapalenie stawów

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

MTC (ang. *mixed treatment comparison*):

MTX- metotreksat

NICE – ang. *National Institute for Health and Care Excellence*

NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne

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

PBAC – ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*

PL- Program Lekowy

PTD - Polskie Towarzystwo Dermatologiczne

PTD - Polskie Towarzystwo Dermatologiczne?

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

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

SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network

SMC – ang. *Scottish Medicines Consortium*

SSR - Spanish Society of Rheumatology

SSZ - Sulfasalazyna

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.)

ZZSK – zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa

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

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

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	9
2.4. Problem zdrowotny.....	11
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	12
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	12
2.5.2. Status rejestracyjny	13
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3. Ocena analizy klinicznej	19
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	19
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	19
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	27
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	27
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	32
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	32
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	32
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	32
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	33
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	42
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	44
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	45
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	51
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	52
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	53
4. Ocena analizy ekonomicznej	54
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	54
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	55
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	60
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	61
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	62
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	62
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	62
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	63
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	63
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	65
5. Ocena analizy wpływu na budżet	66
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	66

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	68
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	69
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	69
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	71
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	71
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	73
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	74
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	75
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	76
9.1. Rekomendacje kliniczne	76
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	76
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	77
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	77
11. Opinie ekspertów.....	79
12. Kluczowe informacje i wnioski	80
13. Źródła.....	85
14. Załączniki	87

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

MZ-PLA-460-15149-169/BRB/13
(29.04.2013)

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:

Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 ampułko-strzykawka, EAN: 5909990717200

Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 wstrzykiwacz, EAN: 5909990717187

Wnioskowane wskazanie: Łuszczycowe zapalenie stawów o przebiegu agresywnym

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)

Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

1 ampułko-strzykawka (EAN: 5909990717200) – [] PLN

1 wstrzykiwacz (EAN: 5909990717187) – [] PLN

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:.....

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

MSD Polska sp. z o.o.
ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa, Polska

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Janssen Biologics B.V.,
Einsteinweg 101,
CB Leiden 2333,
Netherlands

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

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. **ABBOTT LABORATORIES LTD., WIELKA BRYTANIA - Humira (adalimumab)**
 2. **WYETH EUROPA LTD, WIELKA BRYTANIA– Enbrel (etanercept)**
 3. **CENTOCOR B.V., HOLANDIA- Remicade (infliksimab)**
-

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 29 kwietnia 2013 r. znak: MZ-PLA-460-15149-169/BRB/13 (data wpływu do AOTM 29 kwietnia 2012 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości AOTM oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego: Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 ampułko-strzykawka, EAN: 5909990717200; Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 wstrzykiwacz, EAN: 5909990717187; w ramach programu lekowego: leczenie golimumabem łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.

Do wniosku refundacyjnego dołączono następujące analizy:

- **Analiza kliniczna:** Golimumab, [redacted] i [redacted] w terapii łuszczycowego zapalenia stawów. Analiza efektywności klinicznej. [redacted] Wrzesień 2012;
- **Analiza ekonomiczna:** Golimumab w terapii łuszczycowego zapalenia stawów. Analiza minimalizacji kosztów. [redacted] Sierpień 2012;
- **Analiza wpływu na system ochrony zdrowia:** Golimumab w terapii łuszczycowego zapalenia stawów. Analiza wpływu na system opieki zdrowotnej. [redacted] Sierpień 2012;

Pismem z dnia 28 maja 2013 r., znak: AOTM-DS-4351-2(3)/UC/2013 Prezes Agencji przekazał Ministrowi Zdrowia informację na temat niezgodności przedłożonych analiz dla preparatu Simponi względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r., w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 0 poz. 388). Pismem z dnia 26 czerwca 2013, znak: MZ-LAR-460-17754/KWA/13 (data wpływu do agencji: 27.06.2013), Minister Zdrowia przekazał uzupełnienie wniosku dla preparatu Simponi, przedłożone przez firmę MSD Polska Sp. z o.o. w postaci kompletu zaktualizowanych analiz.

Aktualny zestaw analiz przesłany jako uzupełnienie do wymagań minimalnych:

- **Analiza kliniczna:** Golimumab, [redacted] i [redacted] w terapii łuszczycowego zapalenia stawów. Analiza efektywności klinicznej. [redacted] Czerwiec 2013;
- **Analiza ekonomiczna:** Golimumab w terapii łuszczycowego zapalenia stawów. Analiza minimalizacji kosztów. [redacted] Czerwiec 2013;
- **Analiza wpływu na system ochrony zdrowia:** Golimumab w terapii łuszczycowego zapalenia stawów. Analiza wpływu na system opieki zdrowotnej. [redacted] Czerwiec 2013;

W złożonym wniosku, jako argumenty za niezwłocznym objęciem refundacją, podmiot odpowiedzialny wskazuje następujące argumenty: „Lek z grupy inhibitorów TNF-alfa stosowany podskórnie raz na miesiąc. Koszt rocznej terapii niższy od innych leków podskórnych z tej grupy.”

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

Wnioskowana technologia nie była wcześniej przedmiotem oceny Agencji.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Przedmiotem oceny Agencji były produkty lecznicze: etanercept (Enbrel), adalimumab (Humira) i infliksimab (Remicade), we wskazaniu: leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
w sprawie zasadności <u>zakwalifikowania</u> świadczenia „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ, jako świadczenia gwarantowanego	Stanowisko RK Nr 74/22/2010 z dnia 18 października 2010r. Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 38/2010 z dnia 18 października 2010r.	<u>Zalecenia:</u> RK uznaje za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ, jako świadczenia gwarantowanego. <u>Uzasadnienie:</u> Rada obradowała już nad zasadnością finansowania ze środków publicznych inih bitorów TNF- α w leczeniu pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i uznała za zasadne uruchomienie odpowiedniego terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ. Ponadto, w przedłożonym projekcie programu, przed jego wdrożeniem, należy dołączyć specjalistów dermatologów do Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych i umożliwić leczenie chorych w ośrodkach dermatologicznych.	<u>Zalecenia:</u> Prezes AOTM rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ, jako świadczenia gwarantowanego. <u>Uzasadnienie:</u> Zasadność finansowania ze środków publicznych inih bitorów TNF- α (stanowiących główną składową kosztową w projekcie rekomendowanego programu) w leczeniu pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, była już przedmiotem rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych. Po zapoznaniu się z przyjętym w dn. 19.10.2009 r. przez Radę Konsultacyjną Stanowiskiem nr 8/3/19/20091, Prezes Agencji w Rekomendacji nr 1/20092 z dnia 19 października 2009 r. uznał za zasadne zakwalifikowanie „leczenia łuszczycowego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®) i infliksimab (Remicade®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.
w sprawie zasadności <u>zakwalifikowania</u> leczenia łuszczycowego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel), adalimumab (Humira) i infliksimab (Remicade) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego	Stanowisko RK Nr 8/3/19/2009 z dnia 19 października 2009r. Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 1/2009 z dnia 19 października 2009r.	<u>Zalecenia:</u> RK rekomenduje zakwalifikowanie leczenia łuszczycowego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel), adalimumab (Humira) i infliksimab (Remicade) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego <u>Uzasadnienie:</u> Leki anty TNF alfa wymienione we wniosku mają udowodnioną skuteczność w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów i nie różnią się między sobą poziomem bezpieczeństwa stosowania. Efektywność anty TNF alfa tych leków jest porównywalna w zakresie kryteriów ACR (American College of Rheumatology). Przedstawione przez wnioskodawców analizy ekonomiczne oraz wpływu na budżet oparte zostały na różnych założeniach, co utrudnia jednoznaczne określenie poziomu kosztów płatka publicznego. Koszty terapii są bardzo wysokie, co spowodowane jest głównie wysoką ceną leków. Finansowanie w ramach programu zdrowotnego umożliwi prowadzenie rejestru leczonych pacjentów, monitorowanie kwalifikacji do leczenia oraz efektywności leczenia.	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie „leczenia łuszczycowego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®) i infliksimab (Remicade®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego. <u>Uzasadnienie:</u> Leki anty TNF alfa wymienione we wniosku mają udowodnioną skuteczność w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów i nie różnią się między sobą poziomem bezpieczeństwa stosowania. Efektywność anty-TNF-alfa tych leków jest porównywalna w zakresie kryteriów ACR (American College of Rheumatology). Przedstawione przez podmioty odpowiedzialne analizy ekonomiczne oraz wpływu na budżet oparte zostały na różnych założeniach, co utrudnia jednoznaczne określenie poziomu kosztów płatnika publicznego w odniesieniu do całego programu zdrowotnego. Koszty terapii są bardzo wysokie, co spowodowane jest głównie wysoką ceną leków. Finansowanie w ramach programu zdrowotnego umożliwi prowadzenie rejestru leczonych pacjentów, monitorowanie kwalifikacji do leczenia oraz efektywności leczenia.

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Łuszczycowe zapalenie stawów jest przewlekłą autoimmunologiczną chorobą zapalną, zaliczaną do grupy spondyloartropatii. Choroba charakteryzuje się występowaniem zapalenia stawów obwodowych, kręgosłupa lub przyczepów ścięgnistych u osoby z łuszczycą skóry lub paznokci.

Wyróżniamy 5 postaci ŁZS (*Puszczewicz 2010*):

- postać asymetryczną nielicznostawową, w której zwykle zajętych jest mniej niż 5 stawów równocześnie; najczęściej są to stawy palców rąk i stóp z towarzyszącym zapaleniem palców, obraz ten jest zwany „palcami kielbaskowatymi” (dactylitis);
- postać symetryczną wielostawową, podobną do RZS (najczęstsza); procesem chorobowym objęte są stawy rąk, nadgarstków, skokowe i stawy stóp. W przeciwieństwie do RZS w ŁZS często zajęte są także stawy międzypaliczkowe dalsze, a deformacje stawowe stwierdza się zwykle rzadziej niż w przebiegu RZS.
- postać z zajęciem jedynie stawów międzypaliczkowych dalszych – występuje u 5-10% chorych, częściej u mężczyzn;
- postać osiową z zajęciem stawów kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych – występuje u ok. 5% chorych, częściej u mężczyzn
- postać okaleczająca – prowadząca do destrukcji stawów (arthritis mutilans) – z zajęciem stawów międzypaliczkowych bliższych i dalszych; w postaci tej dochodzi do destrukcji stawów i tworzenia się palców teleskopowych.

Epidemiologia

Zapalenie stawów występuje u około 5-30% chorych na łuszczycę, stanowiących ok. 2% populacji. Choroba występuje równie często u kobiet i u mężczyzn, jednak postać z zajęciem stawów kręgosłupa występuje 3 razy częściej u mężczyzn. ŁZS rozpoczyna się zazwyczaj między 20. a 50. r.ż, zdarza się również postać młodzieńcza, przeważnie pomiędzy 9. a 12. r.ż. (*Szczeklik 2011*).

Etiologia i patogeneza

Patogeneza ŁZS jest nieznana, pod uwagę bierze się wpływ czynników genetycznych w powiązaniu z czynnikami immunologicznymi i środowiskowymi. W rozwoju ŁZS istotną rolę odgrywa wpływ genów układu HLA. Wykazano związek między łuszczycą a ŁZS a genami układu HLA, takimi jak HLA-Cw*0602, HLA-B13, HLA-B17 i HLA-B57. Szczególnie silny jest związek między HLA-Cw*0602 a ŁZS u chorych z łuszczycą o wczesnym początku. Z kolei antygen HLA-B27 stwierdza się u 40-50% chorych z ŁZS. Ponadto, w rozwoju ŁZS istotną rolę odgrywa nieprawidłowa odpowiedź limfocytów T zapoczątkowana przez wpływ mikroorganizmów, procesów zapalnych oraz urazów. Wpływ na rozwój ŁZS mają niektóre cytokiny powodujące proliferację synowocytów (m.in. TNF- α , IL-1 β , IL-6 i IL-10) oraz te same mechanizmy, które odpowiadają za rozwój zmian skórnych w przebiegu łuszczycy (*Puszczewicz 2010*).

Obraz kliniczny

Jednym z kryteriów rozpoznania choroby u chorych z zapaleniem stawów bez objawów łuszczycy jest występowanie łuszczycy u krewnych pierwszego stopnia. Pacjenci zgłaszają takie objawy jak:

- ból i obrzęk stawów; najczęściej asymetryczny z zajęciem stawów międzypaliczkowych dalszych,
- sztywność poranną,
- ból i obrzęk w miejscu przyczepów ścięgnistych do kości,
- obrzęk i zaczerwienienie całych palców (dactylitis),
- łuszczycowe zmiany na skórze i paznokciach,
- ból zapalny dolnego odcinka pleców,
- objawy zapalenia spojówek,
- objawy zapalenia błony naczyniowej oka.

Stwierdzone w badaniu przedmiotowym objawy stawowe zależą od postaci ŁZS, najczęściej stwierdza się:

- zapalenie stawów obwodowych, zwykle asymetryczne,
- objawy charakterystyczne dla zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych i kręgosłupa, czasem występujące w ŁZS (choć - inaczej niż w przypadku ZZSK –nie stanowiące kryterium rozpoznania).

Najważniejszym objawem pozastawowym w przebiegu ŁZS są łuszczycowe zmiany na skórze i paznokciach. Do innych objawów pozastawowych w przebiegu ŁZS należą:

- zapalenie spojówek (u 20% chorych) i błony naczyniowej oka (u 7% chorych) – aktywne lub w wywiadzie,

Leczenie golimumabem łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym

- rzadko zapalenie twardówki lub suche zapalenie rogówki i spojówek,
- zmiany w układzie krążenia: zapalenie aorty wstępującej, niedomykalność zastawki mitralnej, zaburzenia przewodzenia pod postacią bloków przedsionkowo-komorowych i bloków odnóg pęczka Hisa.

Przebieg choroby zależy od płci, u mężczyzn częściej występuje postać ŁZS z zajęciem kręgosłupa, natomiast u kobiet postać przypominająca RZS. (Puszczewicz 2010)

Rozpoznanie

Ze względu na brak kryteriów diagnostycznych w rozpoznaniu ŁZS stosuje się ustalone w 2006 r. kryteria klasyfikacyjne CASPAR. ŁZS rozpoznaje się u osoby z zapaleniem stawów, jeśli stwierdzi się co najmniej trzy spośród wymienionych (Puszczewicz 2010):

- łuszczycyca
- łuszczycyca w rodzinie
- palce kielbaskowate (dactylitis)
- okołostawowe nowotworzenie tkanki kostnej
- brak czynnika reumatoidalnego
- dystrofia paznokci

Diagnostyka

W celu postawienia właściwej diagnozy należy wykonać następujące badania: wywiad lekarski i badanie przedmiotowe,

- badania laboratoryjne: OB, CRP oraz inne niezbędne badania potrzebne w diagnostyce różnicowej,
- badania obrazowe: zdjęcie RTG stawów rąk i/lub stóp, innych zajętych stawów, u chorych z zajęciem kręgosłupa zdjęcie RTG stawów krzyżowo-biodrowych (lub RM) i/lub kręgosłupa, badania USG,
- konsultacja dermatologiczna w razie wątpliwości dotyczących rozpoznania łuszczycy skóry lub paznokci,
- w uzasadnionych klinicznie przypadkach: oznaczenie HLA-Cw6, HLA-B27. (Stanisławska-Biernat 2012)

Leczenie i cele leczenia

Głównym celem leczenia chorych na ŁZS jest długoterminowe utrzymanie możliwie jak najwyższej jakości życia zależnej od stanu zdrowia poprzez: kontrolę objawów, zapobieganie postępowi zmian strukturalnych, normalizację stanu funkcjonalnego i udziału w życiu społecznym. Leczenie ŁZS obejmuje edukację chorego, rehabilitację, leczenie farmakologiczne oraz ortopedyczne. (Szczeklik 2011)

Leczenie farmakologiczne ŁZS zależy od postaci choroby (Puszczewicz 2010):

- postać osiowa z zajęciem kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych – leczenie rozpoczyna się od NLPZ, jeżeli przez 3 miesiące nie ma odpowiedzi na oddzielnie stosowane 2 leki z tej grupy, wprowadza się leki z grupy antagonistów TNF- α ;
- postać z zajęciem stawów obwodowych – leczenie rozpoczyna się od NLPZ, a w przypadku braku odpowiedzi na dwa leki z tej grupy stosuje się leki modyfikujące proces zapalny, np. SSZ, MTZ, cyklosporynę A. Jeżeli LMPCh okażą się nieskuteczne to wdrażane są inhibitory TNF- α ;
- postać z rozległymi zmianami skórnymi – w przypadku rozległych zmian skórnych konieczne jest leczenie dermatologiczne, dodatkowo stosuje się retinoidy, psolareny i fototerapię.

Podstawę niefarmakologicznego leczenia ŁZS stanowi rehabilitacja ruchowa oraz fizjoterapia. Leczenie ortopedyczne ŁZS polega na wykonywaniu zabiegów synwektomii artroskopowej lub izotopowej, oraz artroskopii.

Przebieg naturalny i rokowanie

Łuszczycowe zapalenie stawów charakteryzuje się zmiennym przebiegiem, z okresami zaostrzeń i remisji, prowadzi z czasem do inwalidztwa. W chorobie o ciężkim przebiegu, zwłaszcza gdy występuje równocześnie postać obwodowa i osiowa, po kilku latach dochodzi do zniekształcenia stawów i niesprawności. W łagodniejszym przebiegu występują okresy zaostrzeń i częściowej remisji oraz stopniowo narastające ograniczenie ruchomości stawów. Ze względu na współistnienie zmian skórnych i zmian stawowych w ŁZS dochodzi do znacznego upośledzenia jakości życia chorego. (Szczeklik 2011)

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa(y), postać farmaceutyczna,	Simponi (golimumab), 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, podskórnie, 1 ampułko-strzykawka,
-------------------------------------	---

Leczenie golimumabem łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym

droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	EAN: 5909990717200 Simponi (golimumab), 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, podskórnice, 1 wstrzykiwacz, EAN: 5909990717187
Substancja czynna	golimumab
Droga podania	podskórnice
Mechanizm działania	Golimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, tworzącym stabilne kompleksy o dużym powinowactwie zarówno do rozpuszczalnej, jak i przez błonowej postaci ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- α), zapobiegając wiązaniu się TNF- α z jego receptorami.

Oprócz wnioskowanej technologii lekowej dopuszczone do obrotu są również¹:

- Simponi (golimumab), 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 3 (3×1) wstrzykiwacze, EAN: 5909990717194
- Simponi (golimumab), 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 3 (3×1) ampułko-strzykawki EAN:5909990717224

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	1 października 2009
2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	
Wnioskowane wskazanie	Łuszczykowe zapalenie stawów
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	50 mg raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca 100 mg raz w miesiącu u pacjentów z masą ciała powyżej 100 kg, u których nie wystąpiła odpowiednia odpowiedź kliniczna po 3 lub 4 dawkach
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	1. Reumatoidalne zapalenie stawów 2. Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia, takie jak posocznica, i zakażenia oportunistyczne. Umiarkowana lub ciężka niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA).
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

Lek został zarejestrowany w danym wskazaniu przez FDA (24 kwietnia 2009 r.).²

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	 wstrzykiwacz ampułko-strzykawka
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program terapeutyczny
Poziom odpłatności	Bezpłatnie

¹ OBWIESZCZENIE PREZESA URZĘDU REJESTRACJI PRODUKTÓW LECZNICZYCH, WYROBÓW MEDYCZNYCH I PRODUKTÓW LECZNICZYCH z dnia 12 kwietnia 2013 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej., http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf

² http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/125289s000_SumR.pdf

Grupa limitowa	
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 5. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	LECZENIE GOLIMUMABEM ŁUSZCZYKOWEGO ZAPALENIA STAWÓW O PRZEBIEGU AGRESYWNYM (ŁZS)
Cel programu	<ol style="list-style-type: none"> uzyskanie kontroli nad aktywnością choroby – indukcja i utrzymanie remisji poprawa jakości życia chorych, poprzez umożliwienie pacjentom z łuszczykowym zapaleniem stawów (ŁZS) o przebiegu agresywnym powrotu do pełnej aktywności życiowej, możliwie bez konieczności ciągłej terapii; zmniejszenie liczby powikłań stawowych i pozastawowych u pacjentów z ŁZS, jak również ograniczenie negatywnego wpływu działań niepożądanych, związanych z ciągłą farmakoterapią; ograniczenie niepełnosprawności chorych z powodu ŁZS; zniesienie barier fizycznych w dostępie do leczenia (zmniejszenie odległości między miejscem realizacji programu, a miejscem zamieszkania pacjenta poprzez zwiększenie liczby placówek realizujących program). Świadczeniodawca wykonujący program w danym województwie jest zobowiązany do zorganizowania podania leku pacjentom uczestniczącym w programie, za pośrednictwem świadczeniodawców w powiatach województwa, z uwzględnieniem zarówno dostępności dla świadczeniobiorców, jak i optymalizacji ponoszonych przez płatnika kosztów podania leku.
Kryteria włączenia do programu	<p>Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> Pacjent jest kwalifikowany do programu lub do terapii alternatywnej przewidzianej w programie przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych kwalifikuje do programu pacjentów zgłoszonych do kwalifikacji za pośrednictwem aplikacji komputerowej wskazanej przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Wymagane dane pacjentów zgłoszonych do kwalifikacji, w tym zakodowane dane osobowe (wskazane w aplikacji komputerowej) oraz dane opisujące stan kliniczny (wymienione w opisie programu i powtórzone w aplikacji komputerowej), zostają przekazane do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych za pośrednictwem aplikacji komputerowej wskazanej przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Finansowanie zastosowania substancji czynnych wymienionych w opisie programu następuje po dokonaniu kwalifikacji przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych. Do programu kwalifikuje się: <ol style="list-style-type: none"> pacjentów z ustalonym rozpoznaniem ŁZS: Rozpoznanie ŁZS należy postawić na podstawie kryteriów Benneta lub CASPAR, jak poniżej: <ol style="list-style-type: none"> kryteria diagnostyczne Benneta: <ol style="list-style-type: none"> kryterium obowiązkowe: wywiad dotyczący łuszczycy (skóry lub paznokci) potwierdzonej klinicznie i skojarzonej z bólem oraz obrzękiem tkanek miękkich lub ograniczeniem ruchomości co najmniej 1 stawu, utrzymującym się 6 tygodni lub dłużej, kryteria dodatkowe: <ul style="list-style-type: none"> obecność zapalenia stawów międzypaliczkowych dalszych (wykluczenie: guzki Heberdena i Boucharda), obecność palców „kielebaskowatych” głównie stóp (dactylitis), niesymetryczne zapalenie stawów rąk i stóp, nieobecność guzków reumatoidalnych, negatywne testy na obecność czynnika reumatoidalnego w surowicy, nadżerkowe zapalenie małych stawów, stwierdzone w badaniu radiologicznym, bez cech współistniejącej osteoporozy (wykluczenie nadżerkowej postaci choroby zwyrodnieniowej rąk), obecność zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych lub syndesmofitów (czasami nietypowych) lub kostnienia okołokręgosłupowego stwierdzona w badaniu radiologicznym. Chorobę można rozpoznać, gdy spełnione jest kryterium obowiązkowe i co najmniej 3 kryteria dodatkowe. kryteria klasyfikacyjne łuszczykowego zapalenia stawów wg CASPAR. Należy ustalić zapalną chorobę stawów oraz co najmniej 3 punkty według systemu punktacji przedstawionej poniżej: <ol style="list-style-type: none"> łuszczyca obecnie – 2 pkt, wywiad łuszczycy – 1 pkt, wywiad rodzinny w kierunku łuszczycy – 1 pkt, dactylitis – 1 pkt, brak czynnika reumatoidalnego – 1 pkt, dystrofia paznokci – 1 pkt. pacjentów z aktywną i ciężką postacią choroby:

Leczenie golimumabem łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym

W przypadku zajęcia stawów obwodowych aktywna i ciężka postać choroby musi być udokumentowana podczas dwóch różnych wizyt w odstępie przynajmniej 4 tygodni przy stabilnym leczeniu, po zastosowaniu w terapii przynajmniej dwóch leków modyfikujących podawanych przez okres 4 miesięcy (lub krócej, jeżeli wystąpiły objawy nietolerancji) w monoterapii lub kombinacji, jak w punkcie 3.3.1.

Należy aktywną postać choroby udokumentować tak, aby były spełnione wszystkie z 5 wymienionych poniżej kryteriów zapalenia stawów lub wszystkie kryteria dermatologiczne:

1) kryteria reumatologiczne:

co najmniej 5 obrzękniętych stawów z 66 możliwych – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni,

co najmniej 5 tkliwych stawów z 68 możliwych – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni,

- a) ogólna ocena przez pacjenta aktywności choroby jest określana jako
- b) aktywność w dużym lub bardzo dużym stopniu, co odpowiada wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta,
- c) ogólna ocena przez lekarza aktywności choroby jest określana jako
- d) aktywność w dużym lub bardzo dużym stopniu, co odpowiada wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta,
- e) ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), która wynosi więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm; taka ocena powinna być dokonana również przez lekarza eksperta doświadczonego w leczeniu inhibitorami TNF alfa chorób zapalnych stawów;

w tej ocenie ekspert opiera się w szczególności na takich parametrach, jak: czynniki ryzyka szybkiej progresji choroby, ze szczególnym uwzględnieniem zapalenia stawu biodrowego, dużego stężenia we krwi CRP lub wartości OB, słabej skuteczności niesteroidowych leków przeciwzapalnych, liczbą podawanych uprzednio leków modyfikujących i możliwością alternatywnych sposobów leczenia, współistnieniem zapalenia przyczepów ścięgniętych, początkiem choroby przed 16 rokiem życia, statusem aktywności zawodowej, występowaniem powłok narządowych, w tym wtórnej amyloidozy potwierdzonej badaniem biopsyjnym tkanki tłuszczowej, zajęciem narządu wzroku z częstymi zaostrzeniami zapalenia błony naczyniowej, oceną progresji zmian radiologicznych oraz dawki podawanych jednocześnie kortykosteroidów; ocenę należy przeprowadzić jednokrotnie po drugim pomiarze liczby bolesnych i obrzękniętych stawów oraz aktywności choroby wg pacjenta i lekarza opiekującego się chorym;

2) kryteria dermatologiczne:

zmiany skórne spełniające kryteria; PASI więcej niż 10,

- a) DLQI więcej niż 10,
- b) BSA więcej niż 10,
- c) przy spełnieniu wszystkich powyższych kryteriów dermatologicznych wymagane dla kwalifikacji jest zajęcie 3 stawów; ocena powinna być dokonana przez lekarza-eksperta doświadczonego w leczeniu inhibitorami TNF alfa chorób zapalnych stawów,
- d) ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), która wynosi więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm; taka ocena powinna być dokonana również przez lekarza - eksperta doświadczonego w leczeniu inhibitorami TNF alfa chorób zapalnych stawów;

w tej ocenie ekspert opiera się w szczególności na takich parametrach, jak: czynniki ryzyka szybkiej progresji choroby, ze szczególnym uwzględnieniem zapalenia stawu biodrowego, dużego stężenia we krwi CRP lub wartości OB, słabej skuteczności niesteroidowych leków przeciwzapalnych, liczbą podawanych uprzednio leków modyfikujących i możliwością alternatywnych sposobów leczenia, współistnieniem zapalenia przyczepów ścięgniętych, początkiem choroby przed 16 rokiem życia, statusem aktywności zawodowej, występowaniem powłok narządowych, w tym wtórnej amyloidozy potwierdzonej badaniem biopsyjnym tkanki tłuszczowej, zajęciem narządu wzroku z częstymi zaostrzeniami zapalenia błony naczyniowej, oceną progresji zmian radiologicznych oraz dawki podawanych jednocześnie kortykosteroidów; ocenę należy przeprowadzić jednokrotnie po drugim pomiarze liczby bolesnych i obrzękniętych stawów oraz aktywności choroby według pacjenta i lekarza opiekującego się chorym.

W przypadku dominującego obrazu zajęcia stawów osiowych należy kwalifikować chorych z:

1) zajęciem stawów krzyżowo – biodrowych odpowiadającym nowojorskim kryteriom rozpoznania zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa;

2) aktywną i ciężką postacią choroby, która musi być udokumentowana podczas dwóch różnych wizyt w odstępie przynajmniej 12 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie; należy wykazać niezadowolającą odpowiedź na co najmniej 2 tradycyjnie stosowane leki niesteroidowe przeciwzapalne, stosowane przez przynajmniej 3 miesiące każdy (nie podawane w tym samym czasie), w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce; aby wykazać, że odpowiedź na tradycyjnie stosowane leki jest niezadowolająca należy udokumentować nieskuteczność leczenia objawów zajęcia kręgosłupa, stawów obwodowych lub przyczepów ścięgniętych.

Aktywną postać choroby należy udokumentować tak, aby były spełnione wszystkie 3 poniższe kryteria:

1) wartość BASDAI większy lub równy 4 – w dwukrotnych pomiarach, w odstępie co najmniej 12 tygodni;

2) ból kręgosłupa na wizualnej skali 10 cm większy lub równy 4 cm – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 12 tygodni;

3) ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), która powinna być większa niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm; takiej oceny dokonuje również lekarz doświadczony w leczeniu blokerami TNF – alfa chorób zapalnych stawów; w tej ocenie ekspert powinien oprzeć się w szczególności na takich parametrach, jak czynniki ryzyka szybkiej progresji choroby ze szczególnym uwzględnieniem zapalenia stawu biodrowego, dużych stężeń CRP we krwi lub wartości OB, kielbaskowatych palców stóp, słabej skuteczności niesteroidowych leków przeciwzapalnych, ograniczenia ruchomości odcinka

	<p>łędźwiowego kręgosłupa, zajęcia stawów obwodowych, początku choroby przed 16 rokiem życia, wartością BASFI, BASMI, statusu aktywności zawodowej, występowaniem powikłań narządowych, w tym wtórnej amyloidozy potwierdzonej badaniem biopsyjnym tkanki tłuszczowej, zajęciem narządu wzroku z częstymi zapaleniami błony naczyniowej, oceny postępujących zmian radiologicznych ze zwróceniem uwagi na ankylozę kręgosłupa, czy skostnienie mostków</p> <p>międzykręgowych; ocena ta powinna być przeprowadzona jednokrotnie po drugim pomiarze wartości BASDAI i VAS bólu kręgosłupa.</p> <p>3.3 pacjentów z niezadowolającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki</p> <p>Aby wykazać, że odpowiedź na tradycyjnie stosowane leki modyfikujące jest niezadowolająca, należy udokumentować nieskuteczność takiego leczenia:</p> <p>1) w zakresie stawów obwodowych - nieskuteczność leczenia stwierdza się, gdy podawano co najmniej dwa leki modyfikujące chorobę, w tym metotreksat, z których każdy powinien być stosowany przez przynajmniej 4 miesiące w monoterapii lub w przypadku leczenia kombinowanego nie krócej niż 6 miesięcy, chyba że wystąpiły objawy nietolerancji; rekomendowane dawki dla metotreksatu wynoszą 25 mg jeden raz w tygodniu, sulfasalazyny 3 g/dobę, leflunomidu 20 mg jeden raz dziennie, a cyklosporyny od 3-5mg/kg m.c./dobę;</p> <p>2) w przypadku dominującego obrazu zajęcia stawów osiowych - jako nieskuteczność leczenia przyjmuje się niezadowolającą odpowiedź na co najmniej 2 tradycyjnie stosowane leki niesteroidowe przeciwzapalne, stosowane przez przynajmniej 3 miesiące każdy (nie podawane w tym samym czasie), w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce.</p> <p>W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń w okresie do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki golimumabu.</p> <p>Kryteria kwalifikacji do programu pacjentów leczonych uprzednio w ramach farmakoterapii niestandardowej, świadczenia za zgodą płatnika lub w ramach jednorodnych grup pacjentów</p> <p>Do programu włączani są również chorzy, którzy uprzednio byli już leczeni w ramach farmakoterapii niestandardowej lub według świadczeń za zgodą płatnika, lub w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) cząsteczkami leków - inhibitorów TNF alfa, pod warunkiem, że spełniali kryteria włączenia do programu. Jeżeli terapia ta była nieprzerwana do momentu wejścia w życie programu i wykazano w tym czasie skuteczność podawanego leku, wtedy terapia powinna być realizowana z wykorzystaniem tej samej cząsteczki leku z grupy inhibitorów TNF alfa. W przypadku wystąpienia przerwy w leczeniu trwającej dłużej niż 12 tygodni, a krótszej niż 26 tygodni, należy u chorego wykonać jedynie badania pozwalające na określenie bezpieczeństwa podawanego leku oraz parametry aktywności i ciężkości choroby zgodnie z warunkami zawartymi w podrozdziale aktywna i ciężka postać choroby (punkt A.3.2 – kryteria kwalifikacji) i określić, czy chory spełnia nadal warunki udziału w programie terapeutycznym. Terapia jest realizowana lekiem stosowanym uprzednio, jeżeli był skuteczny. Jeżeli przerwa była dłuższa niż 26 tygodni chory wymaga ponownej kwalifikacji do programu.</p> <p>Kryteria kontynuacji programu terapii biologicznej lub zamiany jednej cząsteczki inhibitora TNF alfa na inną:</p> <p>Po 9-12 miesiącach terapii inhibitorami TNF alfa i uzyskaniu przez chorego małej aktywności choroby:</p> <p>a) wyrażonej 50% zmniejszeniem czterech mierzonych parametrów (liczby bolesnych, obrzękniętych stawów, aktywności choroby według chorego i lekarza), utrzymującej się nieprzerwanie przez okres 6 miesięcy w przypadku zapalenia stawów obwodowych</p> <p>lub</p> <p>b) wyrażonej wartością BASDAI mniejszym niż 3 utrzymującym się dłużej niż przez okres 6 miesięcy w przypadku zapalenia stawów osiowych</p> <p>- leczenie należy odstawić.</p> <p>W przypadku pacjenta, u którego stwierdzono nietolerancję na lek - inhibitor TNF alfa, od którego rozpoczęto leczenie, można rozważyć zastosowanie innego inhibitora TNF alfa wskazanego jako terapia alternatywna, ale jest to możliwe wyłącznie w przypadku udokumentowania uzyskania adekwatnej odpowiedzi na lek, który spowodował nietolerancję oraz nie utracenia jej po kolejnych 12 tygodniowych okresach oceny wyników leczenia. Wymagane jest też udokumentowanie dokonania zgłoszenia działania niepożądanego zastosowanego leku, które spowodowało zaprzestanie jego stosowania.</p> <p>Nie należy zamieniać jednego leku - inhibitora TNF alfa na drugi w przypadku braku skuteczności pierwszego.</p> <p>Kryteria ponownego włączenia do programu:</p> <p>Pacjent, u którego zaprzestano podawania leku wymienionego w programie i zastosowanego zgodnie z jego zapisami, z powodu uzyskania małej aktywności choroby i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono zaostrzenie choroby o 30% w każdym z kryteriów podanych w punkcie 2 – monitorowanie leczenia w stosunku do stanu chorego na wizycie kończącej leczenie w programie w przypadku dominującego zajęcia stawów obwodowych,</p> <p>lub pacjent, który spełnia kryteria włączenia do programu w przypadku dominującego zajęcia stawów osiowych, jest włączany do leczenia w ramach programu bez wstępnej kwalifikacji.</p> <p>Pacjent jest włączany do ponownego leczenia lekiem, którego zastosowanie wywołało małą aktywność choroby.</p>
<p>Kryteria wyłączenia z programu</p>	<p>Kryteria niepozwalające na włączenie do programu ze względu na bezpieczeństwo</p> <p><u>Do programu nie można kwalifikować chorych w następujących przypadkach (przeciwwskazania bezwzględne):</u></p> <p>1) okres ciąży i laktacji;</p> <p>2) aktywnego zakażenia (ostrego lub przewlekłego) bakteryjnego, wirusowego, grzybiczego lub pasożytniczego (szczególnie gruźlicy, infekcji wirusem HIV lub przewlekłego zapalenia wątroby typu B);</p> <p>3) przebycia zakażenia oportunistycznego w okresie ostatnich 2 miesięcy (np. półpasiec), aktywnej infekcji cytomegalowirusem, Pneumocystis carinii;</p>

Leczenie golimumabem łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym

	<p>4) infekcyjnego zapalenia stawu w okresie ostatnich 12 miesięcy;</p> <p>5) zakażenia endoprotezy w okresie ostatnich 12 miesięcy lub w nieokreślonym czasie, jeżeli sztuczny staw nie został wymieniony;</p> <p>6) ciężkiej niewydolności krążenia (klasa III lub IV wg NYHA);</p> <p>7) udokumentowanego zespołu demielinizacyjnego lub w przypadkach wystąpienia objawów przypominających ten zespół;</p> <p>8) przebycia w okresie ostatnich 5 lat chorób nowotworowych, w tym raków litych i układu krwiotwórczego lub chłonnego z możliwością progresji choroby lub jej wznowy.</p> <p><u>Względny przeciwwskazaniem do stosowania leków - inhibitorów TNF alfa, w których podawanie tych leków jest obciążone dużym ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych, są:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) okoliczności związane z dużym ryzykiem zakażenia; 2) przewlekłe owrzodzenia podudzi; 3) wcześniej przebyta gruźlica - w okresie ostatnich 12 miesięcy lub niedawny kontakt z osobą chorą na gruźlicę; 4) cewnik w drogach moczowych utrzymywany na stałe; 5) u chorych, u których w okresie ostatnich 12 miesięcy występowały nawracające infekcje w wywiadzie (co najmniej 4); należy zwrócić uwagę na infekcje dróg moczowych, zatok i zębopochodne; 6) źle kontrolowana cukrzyca; 7) przewlekła obturacyjna choroba płuc; 8) przebycie w okresie dłuższym niż 5 lat choroby nowotworowej, leczonej skutecznie i która uważana jest za wyleczoną; 9) zmiany przednowotworowe, w tym polipy jelita grubego, pęcherza moczowego, dysplazji szyjki macicy, mielodysplazji; 10) duże miano przeciwciał przeciwdrobnoustrojowych, w tym dodatnie miano przeciwo natywnemu DNA. <p>U chorych leczonych inhibitorami TNF alfa należy liczyć się z możliwością uaktywnienia przebytej wcześniej gruźlicy. W grupie chorych z przebyciem kiedykolwiek w przeszłości procesem gruźliczym lub wówczas, gdy podejmowane jest profilaktyczne leczenie tuberkulozostatkami, należy rozważyć wykonanie kontrolnego badania klatki piersiowej po 4 miesiącach od rozpoczęcia leczenia inhibitorami TNF alfa.</p> <p>Leczenie inhibitorami TNF alfa kobiet w okresie przed menopauzą powinno być prowadzone, gdy jest stosowana przez nie skuteczna antykoncepcja.</p> <p>Pacjenci leczeni golimumabem otrzymują specjalną Kartę Bezpieczeństwa.</p>
<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p>Dawkowanie</p> <p>Golimumab podaje się podskórnie w dawce 50 mg w dawce 50 mg raz na miesiąc (\pm 1 dzień) tego samego dnia każdego miesiąca.</p> <p>Terapia golimumabem nie wymaga równoczesnego podawania metotreksatu, ale u chorego z zapaleniem stawów obwodowych można rozważyć równoczesne jego podawanie w pełnej dawce 25 mg/tydzień, jeżeli nie ma przeciwwskazań</p> <p>Kryteria i warunki zamiany terapii na inną, określoną w innym programie lekowym dedykowanym leczeniu lekami biologicznymi łuszczykowego zapalenia stawów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) pacjent, będący w trakcie terapii u którego występuje adekwatna odpowiedź na prowadzoną terapię, nie ma zamienianej aktualnie stosowanej terapii na inną; 2) terapia będzie prowadzona w najniższej, zarejestrowanej jako skuteczna dawce; 3) każdorazowo zmiana terapii wymaga uzyskania zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych; 4) zamiana terapii na terapię inną częścią inhibitora TNF alfa, wymienioną w programie zdrowotnym dedykowanym leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów, możliwa jest tylko w przypadku wystąpienia przynajmniej jednej z sytuacji wymienionych poniżej: <ol style="list-style-type: none"> a) wystąpienia nadwrażliwości na aktywną część leku biologicznego lub substancje pomocnicze, b) wystąpienia istotnych działań niepożądanych związanych z podaniem aktywnej części leku biologicznego, których uniknięcie jest możliwe oraz potwierdzone naukowo po podaniu innej części leku - inhibitora TNF alfa, c) stwierdzenie innych, potwierdzonych badaniami klinicznymi pacjenta, przeciwwskazań do podawania aktywnej części leku biologicznego
<p>Monitorowanie leczenia</p>	<p>1. Badania przy kwalifikacji:</p> <p>W ramach kwalifikacji chorego do udziału w programie konieczne jest wykonanie następujących badań:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi; 2) płytki krwi (PLT); 3) odczyn Biernackiego (OB); 4) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 5) aminotransferaza alaninowa (AlAT); 6) stężenie kreatyniny w surowicy; 7) białko C-reaktywne; 8) badanie ogólne moczu; 9) próba tuberkulinowa lub Quantiferone;

	<p>10) obecność czynnika reumatoidalnego (RF); 11) obecność antygenu HBs; 12) przeciwciała HCV; 13) obecność antygenu wirusa HIV (HIV Ag/ Ab Combo). Ponadto wymagane jest wykonanie: 1) RTG klatki piersiowej do 3 miesięcy przed kwalifikacją; 2) wskazane jest, aby u kobiet przed rozpoczęciem terapii było wykonane badanie ginekologiczne, mammograficzne lub badanie USG piersi.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia Chory powinien być poddany dokładnej ocenie skuteczności zastosowanego leczenia po 12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia golimumabem.</p> <p>1) W przypadku zajęcia stawów obwodowych za adekwatną odpowiedź na leczenie należy uznać zmniejszenie przynajmniej o 30% liczby bolesnych lub obrzękniętych stawów oraz zmniejszenie w skali Likerta o przynajmniej jedną jednostkę w aktywności choroby według chorego, jak i lekarza. 2) U chorych z zajęciem kręgosłupa za adekwatną odpowiedź na leczenie, której uzyskanie warunkuje powodzenie dalszej kontynuacji terapii, należy uznać zmniejszenie wartości BASDAI przynajmniej o 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia lub o 2 jednostki, ale wówczas jego wartość nie może być wyższa jak 4. 3) Analizie należy również poddać w tym okresie: a) zmniejszenie wskaźników ostrej fazy we krwi (OB i CRP), b) dane z badania przedmiotowego.</p> <p>Wizyty monitorujące powinny się odbywać co 12 tygodni. W celu monitorowania leczenia świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać następujące czynności: 1) pobranie krwi i wykonanie następujących badań: morfologia krwi, OB, CRP, Aspat, Alat; 2) wywiad lekarski dotyczący efektów leczenia i możliwych działań niepożądanych; 3) badanie przedmiotowe lekarskie; 4) na podstawie oceny skuteczności i bezpieczeństwa podawanego leku zdecydowanie o kontynuowaniu lub wyłączeniu chorego z programu.</p>
Kryteria zakończenia udziału w programie	<p>Kryteria zakończenia udziału w programie</p> <p><u>1. W przypadku zajęcia stawów obwodowych:</u> 1) nie uzyskano u chorego adekwatnej dobrej odpowiedzi na leczenie po 12 pierwszych tygodniach leczenia; 2) jeżeli u chorego w trakcie kolejnych zaplanowanych wizyt co 12 tygodni stwierdza się w następujących po sobie dwóch badaniach kontrolnych (w odstępie nie dłuższym niż 3 miesiące) ponowne zwiększenie któregośkolwiek z czterech parametrów (liczby bolesnych, obrzękniętych stawów, aktywności choroby wg chorego i lekarza) tak, że chory ponownie nie spełnia warunków poprawy określonych w punkcie 2 - monitorowania leczenia; 3) uzyskaniu przez chorego małej aktywności choroby wyrażonej 50% zmniejszeniem czterech mierzonych parametrów (liczby bolesnych, obrzękniętych stawów, aktywności choroby według chorego i lekarza), utrzymującej się nieprzerwanie przez okres 6 miesięcy; 4) wystąpienie działań niepożądanych, takich jak: a) reakcja alergiczna na lek, b) zakażenie o ciężkim przebiegu, c) objawy niewydolności serca, płuc, nerek i wątroby (nie związanych z amyloidozą), d) pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna e) stwierdzenie choroby nowotworowej, f) zespołu toczniopodobnego, g) wystąpienia innych objawów wymienionych poprzednio jako bezwzględne przeciwwskazania.</p> <p><u>2. W przypadku zajęcia stawów osiowych:</u> 1) nie uzyskano adekwatnej odpowiedzi na leczenie po pierwszych 12 tygodniach leczenia; 2) jeżeli w trakcie zaplanowanych wizyt po każdym, dwóch kolejnych okresach 12 tygodniowych stwierdza się nieutrzymanie kryteriów zgodnych z definicją adekwatnej odpowiedzi na leczenie, terapia jest przerywana i pacjent kończy udział w programie; 3) uzyskaniu przez chorego małej aktywności choroby wyrażonej wartością BASDAI mniejszą niż 3, która będzie utrzymywała się nieprzerwanie przez okres 6 miesięcy; 4) wystąpienie działań niepożądanych, takich jak: a) reakcja alergiczna na lek, b) zakażenie o ciężkim przebiegu, c) objawy niewydolności serca, płuc, nerek i wątroby (nie związanych z amyloidozą), d) pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna, e) stwierdzenie choroby nowotworowej, f) zespołu toczniopodobnego, g) wystąpienia innych objawów wymienionych poprzednio jako bezwzględne przeciwwskazania.</p>

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

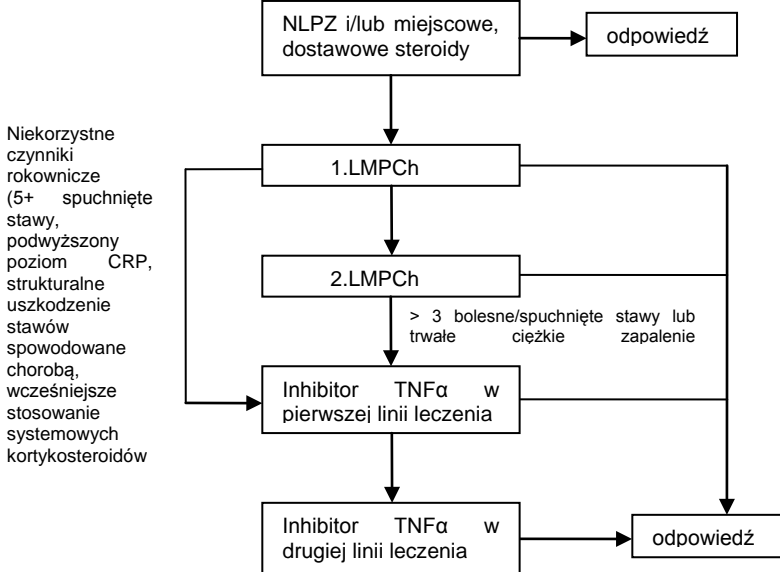
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Według odnalezionych rekomendacji klinicznych [Tabela 6] inhibitory TNF- α stosowane są dopiero po niepowodzeniu terapii NLPZ (z ewentualnym miejscowym podaniem GKS) i metotreksatem, lub w przypadku obecności przeciwwskazań do stosowania metotreksatu – leflunomidem, sulfasalazyną lub cyklosporyną A. W przypadku nieskuteczności lub występowania działań niepożądanych po zastosowaniu jednego z inhibitorów TNF- α zaleca się przejście na inny lek z tej grupy. Leczenie inhibitorami TNF- α może być rozważane u osób wcześniej nie leczonych LMPCh w przypadku wysokiej aktywności choroby z dominującą postacią osiową choroby lub ciężkim zapaleniem przyczepów ścięgniastych. BSR zaleca stosowanie inhibitorów TNF- α u pacjentów z aktywnym zapaleniem stawów (co najmniej 3 bolesne i 3 opuchnięte stawy), u których zwiodło leczenie co najmniej dwoma konwencjonalnymi LMPCh.

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych [Tabela 7] golimumab będzie stanowił terapię alternatywną dla innych inhibitorów TNF- α , w tym adalimumabu, etanerceptu, infliksimabu. Najtańszymi opcjami terapeutycznymi stosowanymi w ŁZS są NLPZ i metotreksat. Skuteczność leków zależy od przebiegu ŁZS, NLPZ stosowane są w postaci osiowej a LMPCh w postaci obwodowej ŁZS.

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: łuszczycowe zapalenie stawów.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Europa	EULAR 2012	<p><u>Zalecenia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. U chorych na ŁZS można stosować NLPZ w celu złagodzenia zmian i objawów ze strony narządu ruchu. 2. U chorych z aktywną chorobą (szczególnie u tych z wieloma obrzękniętymi stawami, uszkodzeniami strukturalnymi w obecności zapalenia, dużym OB/CRP i/lub klinicznie istotnymi objawami pozastawowymi) należy rozważyć już we wczesnym okresie leczenie za pomocą LMPCh, takimi jak MTX, SSZ, leflunomid. 3. U chorych z aktywnym ŁZS i istotną klinicznie łuszczycą powinny być preferowane leki równocześnie zmniejszające objawy łuszczycy, takie jak MTX. 4. Miejscowe iniekcje GKS powinny być traktowane jako leczenie wspomagające w ŁZS; GKS podawane ogólnie mogą być stosowane z zachowaniem ostrożności w najmniejszej skutecznej dawce. 5. U chorych z aktywnym zapaleniem stawów i nieadekwatną odpowiedzią na co najmniej jeden syntetyczny LMPCh np. MTX, powinno być rozpoczęte leczenie inhibitorem TNF. 6. U chorych z aktywnym zapaleniem przyczepów ścięgniastych i/lub <i>dactylitis</i> i nieadekwatną odpowiedzią na leczenie NLPZ lub miejscowe wstrzyknięcia GKS można rozważyć leczenie inhibitorem TNF. 7. U chorych z dominującą postacią osiową choroby o dużej aktywności i gdy nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na leczenie NLPZ, należy rozważyć leczenie inhibitorem TNF. 8. Stosowanie inhibitorów TNF może być także wyjątkowo rozważone u chorych z dużą aktywnością choroby (szczególnie u tych z dużą liczbą obrzękniętych stawów, uszkodzeniami strukturalnymi w obecności zapalenia, dużym OB/CRP i/lub klinicznie istotnymi objawami pozastawowymi, szczególnie znacznym zajęciem skóry) uprzednio nieleczonych LMPCh. 9. U chorych, którzy nie zareagowali adekwatnie na leczenie jednym inhibitorem TNF, powinno się rozważyć zamianę na inny inhibitor TNF. 10. Dostosowując leczenie, obok aktywności choroby, należy wziąć pod uwagę także inne aspekty, takie jak współistniejące schorzenia czy kwestie związane z bezpieczeństwem. <p><u>Fazy leczenia ŁZS:</u></p> <p>Faza 1. Jeśli rozpoznano aktywne ŁZS, rozpocząć leczenie NLPZ i ewentualnie miejscowo stosować iniekcje GKS. Jeśli nie osiągnięto małej aktywności choroby po 3–6 miesiącach leczenia, przejść do fazy drugiej. Jeśli występują czynniki złego rokowania (ze zmianami skórnymi lub bez nich), przejść od razu do fazy drugiej. Jeśli nasilone są zmiany skórne, należy skorzystać z pomocy dermatologa (dotyczy to wszystkich faz leczenia)</p> <p>Faza 2. Przejdź do niej, gdy brak jest skuteczności lub wystąpią działania niepożądane leków stosowanych w fazie pierwszej, podać MTX we właściwej dawce. W przypadku przeciwwskazań do stosowania MTX podać leflunomid lub SSZ, lub ewentualnie cyklosporynę A. Jeśli osiągnięto małą aktywność choroby po 3–6 miesiącach, leczenie kontynuować; jeśli nie – przejść do fazy trzeciej. Jeśli dominuje postać osiowa choroby lub ciężkie zapalenie przyczepów ścięgniastych, przejść bezpośrednio do fazy trzeciej</p> <p>Faza 3. Przejdź do niej, gdy nie osiągnięto zamierzonej poprawy lub wystąpi toksyczność leków stosowanych w fazie drugiej jeśli u chorego występują czynniki złego rokowania, przejść do leczenia inhibitorem TNF-α (z syntetycznym LMPCh lub bez niego). Jeśli nie wystąpią czynniki złego rokowania, rozpocząć leczenie drugim syntetycznym LMPCh lub leczenie skojarzone nimi; jeśli osiągnięto małą aktywność choroby w ciągu 3–6 miesięcy, leczenie kontynuować; jeśli celu nie osiągnięto – dodać inhibitor TNF. Jeśli dominują objawy osiowe i ciężkie zapalenie przyczepów ścięgniastych, przejść do leczenia inhibitorem TNF</p> <p>Faza 4. Przejdź do niej, gdy nie osiągnięto poprawy lub wystąpi toksyczność leków stosowanych w fazie trzeciej. Zamienić nieskuteczny inhibitor TNF na inny (z syntetycznym LMPCh lub bez niego). Jeśli nie osiągnięto efektu po 3–6 miesiącach, zamienić na kolejny inhibitor TNF (z syntetycznym LMPCh lub bez niego)</p> <p>(Tłumaczenie: Stanisławska-Biernat E., Świerkot J., Tlustochowicz W.: Spondyloartropatie: zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii dotyczące diagnostyki i leczenia chorób reumatycznych. <i>Reumatologia</i>, 2012; 2: 93-102)</p>

<p>Wielka Brytania</p>	<p>BSR 2012</p>	<p>Algorytm postępowania w ŁZS (obwodowych):</p>  <pre> graph TD A["NLPZ i/lub miejscowe, dostawowe steroidy"] --> B["odpowiedź"] A --> C["1.LMPCh"] C --> D["2.LMPCh"] C --> B D --> E["Inhibitor TNFα w pierwszej linii leczenia"] D --> B E --> F["Inhibitor TNFα w drugiej linii leczenia"] E --> B F --> G["odpowiedź"] </pre> <p>Niekorzystne czynniki rokownicze (5+ spuchnięte stawy, podwyższony poziom CRP, strukturalne uszkodzenie stawów spowodowane chorobą, wcześniejsze stosowanie systemowych kortykosteroidów)</p> <p>Rekomendacje dotyczące stosowania inhibitorów TNFα w ŁZS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapię inhibitorami TNFα należy rozważyć u pacjentów z aktywnym zapaleniem stawów (co najmniej 3 bolesne i 3 spuchnięte stawy), u których zawiodło leczenie co najmniej dwoma konwencjonalnymi LMPCh (brak tolerancji LMPCh lub aktywna choroba pomimo co najmniej 12 tygodni leczenia konwencjonalnymi LMPCh np. leflunomidem, MTX, SSZ, cyklosporyną w docelowych dawkach terapeutycznych. Terapia inhibitorami TNFα może być rozważana u pacjentów, u których zawiodło leczenie tylko jednym LMPCh, zwłaszcza gdy istnieją dowody na obecność niekorzystnych czynników rokowniczych (5 lub więcej opuchniętych stawów, z podwyższonym poziomem CRP utrzymującym się dłużej niż 3 miesiące, i/lub strukturalne uszkodzenie stawów związane z chorobą, i/lub wcześniejsze stosowanie systemowych kortykosteroidów). (GRADE A). • Wszystkie zarejestrowane terapie anti-TNF są zalecane do stosowania u pacjentów kwalifikujących się do leczenia, wybór terapii należy pozostawić lekarzowi prowadzącemu przy uwzględnieniu współwystępujących problemów medycznych, preferencji pacjenta i opłacalności terapii. Zgodnie z wytycznymi British Association of Dermatology (BAD), w przypadku pacjentów wymagających szybkiej kontroli łuszczycy skóry, preferowane jest stosowanie przeciwciała monoklonalnego anti-TNF.(GRADE A) • Terapię anti-TNF należy kontynuować u pacjentów, którzy odpowiedzieli trzech miesiącach leczenia. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie, należy rozważyć kolejne 12 tygodni leczenia, jeśli nie nastąpiła częściowa odpowiedź(niewielka poprawa w ocenie opuchniętych i bolesnych stawów oraz brak pogorszenia w ocenie ogólnej pacjenta lub lekarza mierzonej za pomocą PsARC), a następnie kontynuację leczenia, jeżeli nastąpiła całkowita odpowiedź w porównaniu do wartości wyjściowych. (GRADE B) • Terapię anti-TNF należy rozważyć u pacjentów z ciężkim, przewlekłym zapaleniem kilkustawowym (mniej niż 3 bolesne / 3 puchnięte stawy), które ma istotny, widoczny wpływ na samopoczucie i , u których zawiodło leczenie co najmniej dwoma tradycyjnymi LMPCh i odpowiednim leczenie dostawowe. (GRADE C) • U pacjentów z aktywnym osiowym ŁZS należy rozważyć terapię anti-TNF zgodnie z zaleceniami BSR w wytycznych dla ZZSK. (GRADE A) • W przypadku niepowodzenia terapii anti-TNF z powodu braku skuteczności lub wystąpienia działań niepożądanych, należy rozważyć alternatywne leczenie anti-TNF oraz ocenę odpowiedzi na leczenie jak w przypadku pierwszego leku anti-TNF. Należy rozpatrzyć ewentualne konsekwencje w zakresie kontroli choroby skóry, w razie potrzeby wspólnie z dermatologiem. (GRADE B).
-------------------------------	------------------------	--

Polska	KK 2012	Leczenie ŁZS powinno być kompleksowe i bazować na wytycznych EULAR 2012, uszeregowanych w cztery fazy.
Polska	PTD 2010	Rekomendacje PTD dotyczą stosowania leków biologicznych w łuszczycy zwyczajnej i stawowej (łuszczycowym zapaleniu stawów). W przypadku łuszczycowego zapalenia stawów terapię lekami biologicznymi można rozważyć u pacjentów z jego aktywną postacią (tzn. u pacjentów obserwuje się zapalenie stawów obwodowych z obecnością trzech lub więcej bolesnych i trzech lub więcej obrzękniętych stawów), u których nie uzyskano wystarczającej poprawy po zastosowaniu przynajmniej dwóch przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby podawanych w monoterapii lub politerapii
Szkocja	SIGN 2010	<p>– NLPZ – zalecane do krótkotrwałego łagodzenia objawów ŁZS, gdy brak przeciwwskazań</p> <p>– kortykosteroidy – zalecane jest rozsądne stosowanie kortykosteroidów podawanych dostawowo w leczeniu przewlekłego zapalenia błony maziowej, szczególnie w zapaleniu jedno- lub kilkustawowym, lub jako leczenie pomostowe podczas oczekiwania na efekty terapii systemowej.</p> <p>– LMPCh</p> <ul style="list-style-type: none"> • leflunomid – zalecany w leczeniu obwodowego ŁZS • sulfasalazyna – należy rozważyć jako leczenie alternatywne w obwodowym ŁZS • metotreksat – należy rozważyć w leczeniu ŁZS <p>– inhibitory TNF :</p> <p>Adalimumab, etanercept lub infliksymab są zalecane w leczeniu aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, istnieje nietolerancja, lub mieli przeciwwskazania do, co najmniej dwóch LMPCh. Stosowanie terapii biologicznych w ŁZS powinno być zgodne z wytycznymi BSR.</p>
Międzynarodowe/ Hiszpania	GRAPPA 2009/ SSR (ESPOGUIA) 2010	<p>ŁZS obwodowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • łagodne: NLPZ – kontrola objawów stawowych, nie skórnych • nieokreślone: dostawowe wstrzyknięcie glikokortykoidów – przewlekłe zapalenie stawów • umiarkowane i ciężkie: <ul style="list-style-type: none"> – LMPCh: SSZ, leflunomid, MTX, cyklosporyna – inhibitory TNF <p>LMPCh można rozważyć w łagodnej postaci choroby, jeśli pacjent nie reaguje na NLPZ lub dostawowe steroidy.</p> <p>Stosowanie inhibitorów TNF należy rozważyć u pacjentów, u których zawiodło leczenie co najmniej jednym LMPCh. Trzy obecnie dostępne inhibitory TNF (etanercept, infliksymab, adalimumab) są równie skuteczne w leczeniu obwodowego zapalenia stawów oraz w hamowaniu progresji radiologicznej. U pacjentów ze złym rokowaniem, należy rozważyć leczenie za pomocą inhibitorów TNF, nawet gdy nie zawiodło leczenie tradycyjnymi LMPCh.</p>

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: ŁZS o przebiegu agresywnym 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
[REDAKTOWANE]	Większość chorych leczona jest LMPCh, w tym metotreksatem i cyklosporyną (>95%). Leczenie biologiczne anty-TNFα otrzymuje kilkuset chorych (<0,1%).	Golimumab może zastąpić inne blokery TNFα. Blokery TNFα zastępują lub uzupełniają klasyczne leki modyfikujące chorobę.	Metotreksat p.o.	Leczenie biologiczne anty-TNFα	Rekomendowaną technologią w przypadku braku skuteczności lub niewystarczającej skuteczności klasycznych LMPCh jest leczenie biologiczne anty-TNFα z metotreksatem lub bez.
Konsultant Krajowy [REDAKTOWANE]	-	Infliksimab, etanercept, adalimumab	Metotreksat p.o.	Metotreksat (w postaci obwodowej i entezopatiach)	Metotreksat w dawce do 25 mg/tydz
[REDAKTOWANE]	<u>I linia:</u> NLPZ lub miejscowo gl kokortykoidy <u>II linia:</u> metotreksat, leflunomid, cyklosporyna, sulfasalazyna <u>III linia:</u> LMPCh + inhibitory TNFα Leczenie zależy od postaci ŁZS.	Golimumab może zastąpić każdą z dostępnych terapii biologicznych.	Metotreksat	Skuteczność zależy od postaci choroby – postaci entezopatiacznej czy osiowej, z zapaleniem palców nie reagują na inną terapię niż inhibitory TNF.	NLPZ; LMPCh syntetyczne; przy braku skuteczności w postaci obwodowej i osiowej - inh bitorowy TNFα
[REDAKTOWANE]	<u>I linia:</u> NLPZ (90%), GKS miejscowo, klasyczny DMARD - metotreksat (80%) <u>II linia:</u> sulfasalazyna (60%), cyklosporyna (60-70%), leflunomid (10-15%); inhibitory TNF w postaci osiowej <u>III linia:</u> inh bitorowy TNFα (u pacjentów z dominującym zajęciem stawów obwodowych)	Golimumab może zastąpić każdą z dostępnych terapii biologicznych.	NLPZ, metotreksat p.o.	Leczenie choroby zależy od postaci klinicznej, aktywności choroby, stopnia zajęcia narządów wewnętrznych i chorób współistniejących. W przypadku niepowodzenia terapii (NLPZ dla postaci osiowej, dwóch DMARDS, w tym metotreksat dla postaci ŁZS z dominującym zajęciem stawów obwodowych). Poszczególne preparaty z grupy inhibitorów TNF (etanercept, adalimumab, infliksimab, certolizumab, golimumab) mają porównywalną efektywność.	Zgodnie z EULAR zaleca się stosowanie inh bitorów TNF u chorych z nieadekwatną odpowiedzią na leczenie konwencjonalne (w II lub III linii leczenia w zależności od postaci choroby)
[REDAKTOWANE]	<u>I linia:</u> NLPZ <u>II linia:</u> metotreksat, a w przypadku braku skuteczności sulfasalazyna lub leflunomid <u>III linia:</u> anty-TNFα z lub bez LMPCh	Część leków grupy anty-TNFα takich jak infliksimab, etanercept, adalimumab	NLPZ	Leki biologiczne anty-TNFα	Wytyczne polskie zgodne są z EULAR i zalecają: - jako lek I rzutu zastosowanie NLPZ; przy agresywnym początku metotreksat, ew. leflunomid lub sulfasalazyna -jako lek II rzutu – lek biologiczny z grupy anty-TNFα

Poniższa tabela zawiera przegląd terapii biologicznych refundowanych w ocenianym wskazaniu oraz stosowany w skojarzeniu z nimi metotreksat.

Tabela 8. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu (źródło: OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r.).

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenia biorcy
Kategoria dostępności refundacyjnej: A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.										
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz. (0,375 ml)	5907626701852	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	20,16	27,1	25,76	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,52
	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz. (0,5 ml)	5907626701913		26,89	35,3	34,35			4,13
	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz. (0,75 ml)	5907626702033		40,33	51,5	51,52			3,2
	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz. (1 ml)	5909990735235		53,77	67,2	67,2			3,2
	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz. (1,25 ml)	5909990735266		67,23	82,9	82,88			3,2
	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz. (1,5 ml)	5909990735297		80,67	98,3	98,29			3,2
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp-strzyk. a 0,2 ml	5909990791309		49,68	59,4	34,35			28,29
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp-strzyk. a 0,3 ml	5909990791361		58,15	70,4	51,52			22,09
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp-strzyk. a 0,4 ml	5909990791446		77,52	92,4	68,69			26,88
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp-strzyk. a 0,5 ml	5909990791491		89,64	107	85,87			23,97
	Methotrexat-Ebewe, tabl. 2,5 mg	50 tabl.	5909990453726	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	8,09	11,7	10,49			6,49
	Methotrexat-Ebewe, tabl. 5 mg	50 tabl.	5909990453825		16,18	22,1	20,98			11,77
	Methotrexat-Ebewe, tabl. 10 mg	50 tabl.	5909990453924		32,36	42	41,95			21,33

Kategoria dostępności refundacyjnej: A 1a. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych.										
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp-strzyk. a 0,2 ml	5909990791309	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	49,68	59,44	34,35	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	28,29
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp-strzyk. a 0,3 ml	5909990791361		58,15	70,41	51,52			22,09
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp-strzyk. a 0,4 ml	5909990791446		77,52	92,37	68,69			26,88
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp-strzyk. a 0,5 ml	5909990791491		89,64	106,64	85,87			23,97
	Methotrexat-Ebewe, tabl. , 2,5 mg	50 tabl.	5909990453726	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	8,09	11,65	10,49			6,49
	Methotrexat-Ebewe, tabl. , 5 mg	50 tabl.	5909990453825		16,18	22,08	20,98			11,77
	Methotrexat-Ebewe, tabl. , 10 mg	50 tabl.	5909990453924		32,36	41,95	41,95			21,33
	Trexan, tabl. , 2,5 mg	100 tabl. (but.)	5909990111619		16,19	22,09	20,98			11,78
	Trexan, tabl. , 10 mg	100 tabl. (1 poj.po100 szt)	5909990730346		64,8	80,05	80,05			42,67
Kategoria dostępności refundacyjnej: B. Leki dostępne w ramach programu lekowego										
Adalimumabum	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. (+2 gaziki)	5909990005055	1050.1, blokery TNF - adalimumab	4155,84	4405,19	4405,19	B.35.; B.33.; B.36.; B.32.; B.47.	bezpłatne	0
Etanerceptum	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg	4 amp.-strz. (+8gazik.z alkoh.)	5909990618217	1050.2, blokery TNF - etanercept	1998	2117,88	2117,88	B.35.; B.33.; B.36.	bezpłatne	0
	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-strz. (+8gazik.z alkoh.)	5909990618255		3996	4235,76	4235,76			
	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz. (+8gazik.z alkoh.)	5909990712755		3996	4235,76	4235,76			
	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 (25mg/ml)	4 fiol. + 4amp.-strz.+ 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	5909990777938		1998	2117,88	2117,88			
	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10	4 fiol. (+4amp.-strz.+akces.)	5909990880881		799,2	847,15	847,15	B.33.		

	mg/ml									
Infliximabum	Remicade, proszek do sporządzenia koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji, 0,1 g	1 fiol. a 20 ml	5909990900114	1050.3, blokery TNF - infliksimab	2113,8	2240,63	2240,63	B.35.; B.33.; B.36.; B.32.	bezpłatne	0
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz. (0,375 ml)	5907626701852	1028.1, Methotrexatum s.c.	20,16	21,37	21,37	B.34.; B.33.	bezpłatne	0
	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz. (0,5 ml)	5907626701913		26,89	28,5	28,49			
	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz. (0,75 ml)	5907626702033		40,33	42,75	42,74			
	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz. (1 ml)	5909990735235		53,77	57	56,99			
	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz. (1,25 ml)	5909990735266		67,23	71,26	71,23			
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz. a 0,15 ml	5909990791255		53,09	56,28	21,37			
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz. a 0,2 ml	5909990791309		50,45	53,48	28,49			
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz. a 0,3 ml	5909990791361		65,55	69,48	42,74			
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz. a 0,4 ml	5909990791446		81,02	85,88	56,99			
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml	5909990791491		90,2	95,61	71,23			
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz. a 0,25 ml	5909990822171		58	61,48	35,62			
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz. a 0,35 ml	5909990822195		73,29	77,69	49,86			
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz. a 0,45 ml	5909990822201		85,55	90,68	64,11			

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Komparatorami w analizie klinicznej oraz ekonomicznej będą [redacted] i [redacted]. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi są to leki zalecane do stosowania w jednakowym wskazaniu oraz w jednakowej populacji jak te wnioskowane dla golimumabu. [redacted]

[redacted] i [redacted] są również najczęściej wymienianymi przez ekspertów klinicznych, których opinię otrzymano, komparatorami właściwymi dla golimumabu. W związku z powyższym można przyjąć, że jako komparatory wnioskodawca faktycznie wybrał interwencje, które mogą być zastąpione przez wnioskowaną technologię. [redacted]

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
[redacted]	Produkt leczniczy refundowany w ramach PL dla ŁZS	wybór zasadny, lek rekomendowany przez polskie i międzynarodowe wytyczne kliniczne, finansowany ze środków publicznych w ocenianej populacji docelowej; o tej samej drodze podania co lek oceniany
[redacted]	Produkt leczniczy refundowany w ramach PL dla ŁZS	wybór zasadny, lek rekomendowany przez polskie i międzynarodowe wytyczne kliniczne, finansowany ze środków publicznych w ocenianej populacji docelowej; o tej samej drodze podania co lek oceniany

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W analizie klinicznej wnioskodawcy uwzględniono 6 przeglądów systematycznych (Oldfield 2009, Boyce 2010, Dommasch 2011, Donahue 2012, Lamel 2012, Yang 2012), które zidentyfikowano w trakcie systematycznego przeszukiwania baz bibliograficznych. Przegląd systematyczny Dommasch 2011 dotyczył jedynie oceny bezpieczeństwa stosowania golimumabu.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie kontrolne w poszukiwaniu przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo golimumabu w leczeniu ŁZS o przebiegu agresywnym, w porównaniu z dowolnym komparatorem. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane, z datą wyszukiwania do dnia 13 maja 2013 roku włącznie. W ramach wyszukiwania kontrolnego w Agencji nie odnaleziono dodatkowych publikacji, które odpowiadałyby kryteriom włączenia wnioskodawcy. W Tabeli 9 przedstawiono wyniki 5-u z 6-u przeglądów systematycznych włączonych do AKL wnioskodawcy.

Ponieważ w żadnym z włączonych do AKL przeglądów systematycznych, podobnie jak w przeglądzie dla niniejszej analizy, nie odnaleziono innego niż GO-REVEAL badania RCT oceniającego skuteczność lub bezpieczeństwo golimumabu w leczeniu ŁZS to w Tabeli 9 przedstawiono jedynie te wyniki, które nie będą ujęte w dalszej części analizy weryfikacyjnej. Przedstawiono natomiast wnioski autorów poszczególnych przeglądów systematycznych.

Przegląd Lamel 2012, którego wyniki pominięto w analizie weryfikacyjnej, dotyczył badań zarówno dla łuszczycy skórnej jak i łuszczycowego zapalenia stawów a przedstawione w publikacji wyniki metaanalizy dotyczyły jedynie punktu końcowego PASI75. Przeważającą część wyników badań włączonych do metaanalizy stanowiły wyniki badań w populacji pacjentów jedynie z łuszczycą skórną, nie przedstawiono oddzielnie wyników dla subpopulacji z łuszczycą stawową (z jednocześnie występującymi objawami skórnymi lub bez tych objawów).

Publikacja Yang 2012 przedstawia elementy oceny przeprowadzonej przez NICE w trakcie weryfikowania dowodów skuteczności dla golimumabu w leczeniu ŁZS, przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny w ramach procedury STA (ang. *Single Technology Appraisal*). W ramach analizy efektywności klinicznej przeprowadzono metaanalizę sieciową (MTC, ang. *mixed treatment comparison*), której wyniki pokazują względną efektywność poszczególnych inhibitorów TNF- α względem siebie. Analizowanymi punktami końcowymi były PASI, PsARC oraz HAQ. Stosowanie infliksimabu charakteryzowało się największym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie mierzonym za pomocą wskaźników PsARC. Golimumab i etanercept charakteryzowały się najniższą odpowiedzią skórną na leczenie mierzoną za pomocą PASI. Pacjenci leczeni etanerceptem uzyskali największą poprawę mierzoną za pomocą skali HAQ

wśród tych pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie mierzoną za pomocą wskaźnika PsARC, najsłabszy natomiast okazał się golimumab. W grupie pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi PsARC wyniki dla zmian mierzonych w skali HAQ nie uzyskały istotności statystycznej. Przy interpretacji wyników należy mieć na uwadze, że wyniki porównania z wykorzystaniem metody MTC są obciążone większą niepewnością niż wyniki badania typu head-to-head.

Publikacja Donahue 2012 przedstawia wyniki analizy przeprowadzonej na zlecenie AHRQ, w publikacji Boyce 2010 oraz Oldfield 2009 nie podano informacji o źródle finansowania.

Wnioski autorów odnalezionych przeglądów systematycznych są dosyć spójne – golimumab jest skuteczniejszy od placebo w ocenianym wskazaniu oraz porównywalnie skuteczny do stosowanych dotychczas inhibitorów TNF- α . Jedynie w publikacji Yang 2012 stwierdzono różnice w efektywności, mierzonej za pomocą istotnych klinicznie punktów końcowych, pomiędzy poszczególnymi inhibitorami TNF- α . Należy mieć jednak na uwadze, że wnioski te zostały wysnute na podstawie wykonanego porównania pośredniego, którego wyniki obciążone są większą niepewnością.

Przegląd systematyczny Dommasch 2011, oceniający bezpieczeństwo stosowania golimumabu, wskazuje na pożądaną stosunek korzyści do ryzyka wynikający ze stosowania inhibitorów TNF- α .

Tabela 9. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania GOL w ŁZS.

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																																		
<p>Yang 2012 Uwzględnione w AKL wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> Wyniki pochodzą z analizy weryfikacyjnej przeprowadzonej przez ERG (NICE)</p>	<p>Cel: ocena efektywności klinicznej golimumabu w leczeniu aktywnego, postępującego ŁZS u pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie LMPCh</p> <p>Synteza wyników: ilościowa: metaanaliza sieciowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: nie określono</p>	<p>Populacja: pacjenci z aktywnym postępującym ŁZS po niepowodzeniu terapii LMPCh</p> <p>Interwencja: GOL 50 mg</p> <p>Komparatory: ADA, ETA, IFX</p> <p>Punkty końcowe: nie określono</p> <p>Metodyka: badania RCT</p> <p>Inne: nie określono</p>	<p>Włączone badania: 1 RCT dla GOL (GO-REVEAL)</p> <p>Kluczowe wyniki: <u>Wyniki MTC (ang. mixed treatment comparison):</u> Wszystkie prezentowane wartości to wartości średnie.</p> <table border="1" data-bbox="1339 448 2136 855"> <thead> <tr> <th rowspan="2">anty-TNF-α</th> <th colspan="4">RR [95% CI]</th> </tr> <tr> <th>PsARC</th> <th>HAQ*</th> <th>HAQ**</th> <th>PASI***</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PLC</td> <td>0,247 (0,036), [0,175; 0,318]</td> <td>-0,2663 (0,044) [-0,3555; -0,1816]</td> <td>0 [0,0]</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>IFX</td> <td>0,793 (0,057) [0,001; 0,799]</td> <td>-0,659 (0,709) [-1,026; -0,286]</td> <td>-0,1981 (0,073) [-0,3382; 0,056]</td> <td>-7,2168</td> </tr> <tr> <td>ETA</td> <td>0,712 (0,070) [0,562; 0,832]</td> <td>-0,635 (0,091) [-0,8144; -0,4563]</td> <td>-0,1949 (0,099) [-0,3917; 0,00023]</td> <td>-2,5044</td> </tr> <tr> <td>ADA</td> <td>0,585 (0,070) [0,441; 0,716]</td> <td>-0,4818 (0,065) [-0,6053; -0,3488]</td> <td>-0,136 (0,068) [-0,2684; 0,0017]</td> <td>-5,17769</td> </tr> <tr> <td>GOL</td> <td>0,764 (0,065) [0,622; 0,871]</td> <td>-0,4404 (0,085) [-0,6088; -0,2756]</td> <td>-0,0308 (0,088) [-0,2608; 0,1418]</td> <td>-4,486</td> </tr> </tbody> </table> <p>*HAQ u osób, które uzyskały odpowiedź PsARC; **HAQ u osób, które nie uzyskały odpowiedzi PsARC; ***u pacjentów z BSA ≥ 3%</p> <ul style="list-style-type: none"> •heterogeniczność badań została oceniona jako niewysoka, <p>Wnioski autorów przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Najbardziej efektywnym spośród ocenianych anty-TNF-α okazał się IFX, dający najwyższe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi stawowej i skórnej. •GOL uzyskał 2 wynik dla efektywności mierzonej za pomocą PsARC. •GOL uzyskał 3 wynik spośród ocenianych inhibitorów TNF-α w odpowiedzi mierzonej za pomocą wskaźnika PASI. •Największą poprawę, u pacjentów którzy osiągnęli PsARC, w skali HAQ uzyskał IFX (-0,659), najniższą zaś GOL (-0,440). <p>Wskazane przez Autorów ograniczenia analizy efektywności:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Wyniki dla 14 tyg. uznane zostały za wiarygodne. Wykonany w 16 tyg. zabieg cross-over mógł obniżyć wiarygodność wyników dla 24 tygodnia. •Brak uwzględnienia w kryteriach kwalifikacji do badania GO-REVEAL braku odpowiedzi na leczenie co najmniej dwoma LMPCh (rak jak określają to wytyczne BSR) •Brak wystarczających dowodów dla skuteczności stosowania GOL w aktywnej ŁZS (1 RCT, brak porównań head-to-head). 	anty-TNF-α	RR [95% CI]				PsARC	HAQ*	HAQ**	PASI***	PLC	0,247 (0,036), [0,175; 0,318]	-0,2663 (0,044) [-0,3555; -0,1816]	0 [0,0]	-	IFX	0,793 (0,057) [0,001; 0,799]	-0,659 (0,709) [-1,026; -0,286]	-0,1981 (0,073) [-0,3382; 0,056]	-7,2168	ETA	0,712 (0,070) [0,562; 0,832]	-0,635 (0,091) [-0,8144; -0,4563]	-0,1949 (0,099) [-0,3917; 0,00023]	-2,5044	ADA	0,585 (0,070) [0,441; 0,716]	-0,4818 (0,065) [-0,6053; -0,3488]	-0,136 (0,068) [-0,2684; 0,0017]	-5,17769	GOL	0,764 (0,065) [0,622; 0,871]	-0,4404 (0,085) [-0,6088; -0,2756]	-0,0308 (0,088) [-0,2608; 0,1418]	-4,486
anty-TNF-α	RR [95% CI]																																				
	PsARC	HAQ*	HAQ**	PASI***																																	
PLC	0,247 (0,036), [0,175; 0,318]	-0,2663 (0,044) [-0,3555; -0,1816]	0 [0,0]	-																																	
IFX	0,793 (0,057) [0,001; 0,799]	-0,659 (0,709) [-1,026; -0,286]	-0,1981 (0,073) [-0,3382; 0,056]	-7,2168																																	
ETA	0,712 (0,070) [0,562; 0,832]	-0,635 (0,091) [-0,8144; -0,4563]	-0,1949 (0,099) [-0,3917; 0,00023]	-2,5044																																	
ADA	0,585 (0,070) [0,441; 0,716]	-0,4818 (0,065) [-0,6053; -0,3488]	-0,136 (0,068) [-0,2684; 0,0017]	-5,17769																																	
GOL	0,764 (0,065) [0,622; 0,871]	-0,4404 (0,085) [-0,6088; -0,2756]	-0,0308 (0,088) [-0,2608; 0,1418]	-4,486																																	
<p>Donahue 2012</p>	<p>Cel: porównanie korzyści oraz szkód</p>	<p>Populacja: pacjenci z ŁZS, wiek ≥ 19</p>	<p>Włączone badania: 1 badanie RCT (GO-REVEAL), jakość badania uznano za dobrą</p>																																		

<p>Uwzględnione w AKL wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> AHRQ</p>	<p>związanych ze stosowaniem kortykosteroidów oraz doustnych lub biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby (DMARD) u dorosłych z ŁZS. Synteza wyników: jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: 1980 do lutego 2011 Źródła: PubMed, Embase, Cochrane Library and International Pharmaceutical Abstracts, National Library of Medicine, CDER, FDA, Health Canada; Authorized Medicines for EU; ClinicalTrial.gov; Current Controlled Trials; Clinical Study Results; WHO Clinical Trials; Conference Papers Index; Scopus; NIH RePORTER; HSRPROJ; Hayes, Inc. Health Technology Assessment; New York Academy of Medicine's Grey Literature Index. dossier firm farmaceutycznych: Abbott, Amgen, Bristol-Myers Squibb, Centocor, and Genentech</p>	<p>Interwencja: Kortykosteroidy (metyloprednizolon, PRED, and prednizolon), doustne leki modyfikujące przebieg choroby (MTX, leflunomid, sulfasalazyna, hydroksychlorochina), LMPCh (abatacept, ADA, anakinra, certolizumab pegol, ETA, GOL, IFX, RTX, and tocilizumab). Komparatory: jednakowe jak interwencje, placebo Punkty końcowe: nie określono Metodyka: •wysokiej jakości przeglądy systematyczne •ocena efektywności: prospektywne obserwacyjne badania kontrolne (RCT) •ocena bezpieczeństwa, tolerancji: prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne •czas trwania badań ≥ 3 miesiące •badania obserwacyjne: N ≥ 100 Inne: publikacje w j. angielskim, limit „human”, publikacje jedynie w formie abstraktu</p>	<p>Wnioski autorów przeglądu: •GOL, ADA, ETA, IFX są skuteczne w leczeniu ŁZS. •Brakuje wystarczających dowodów pozwalających na wnioskowanie o porównywalnej efektywności GOL, ADA, ETA i IFX oraz uzyskiwania porównywalnych wyników w zakresie oceny jakości życia związanej ze zdrowiem, statusu funkcjonalnego i tolerancji w/w leków. • GOL, ADA, ETA, IFX uzyskały zbliżone wyniki dla punktów końcowych mierzonych za pomocą ACR20, HAQ, SF-26 PCS w porównaniu do placebo.</p>																					
<p>Dommasch 2011 Uwzględnione w AKL wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> National Institute of Arthritis, Musculoskeletal, and Skin Diseases National Research Service Award from the National Institute of Health</p>	<p>Cel: ocena ryzyka wystąpienia infekcji lub nowotworów o charakterze złośliwym u pacjentów z łuszczycą skórną oraz łuszczycą stawową Synteza wyników: jakościowa i ilościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do 30 lipca 2009 Źródła: MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, ClinicalTrials.gov</p>	<p>Populacja: pacjenci z łuszczycą skórną lub łuszczycą stawową Interwencja: GOL, ADA, ETA, IFX, certolizumab Komparatory: nie określono (odnalezione badania miały za komparator PLC) Punkty końcowe: ryzyko występowania infekcji oraz nowotworów o charakterze złośliwym Metodyka: badania RCT Inne: Jaded > 3</p>	<p>Włączone badania: •GOL – 1 RCT: Kavanaugh 2009; •ADA – 6 RCT: Gordon 2006, Menter 2008, Mease 2005, Saurat 2008, Genovese 2007, Akihiko 2010; •ETA – 7 RCT: Leonardi 2003, Papp 2005, Tying 2006, Mease 2000, Gottlieb 2003, Mease 2004, van der Kerkhof 20088; •IFX – 5 RCT: Gottlieb 2004, Antoni 2005, Reich 2005, Menter 2007, Antoni 2005 •Certolizumab – 1 RCT: wyniki nieopublikowane; u żadnego z pacjentów nie odnotowano nowotworu złośliwego Kluczowe wyniki:</p> <table border="1" data-bbox="1377 1102 2119 1436"> <thead> <tr> <th>anty-TNF-α</th> <th>OR (95%CI) występowanie nowotworów o charakterze złośliwym</th> <th>OR (95%CI) występowanie infekcji</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>GOL</td> <td>2,33 (0,12; 45,52)</td> <td>1,67 (1,03; 2,72)</td> </tr> <tr> <td>ADA</td> <td>1,73 (0,42; 7,09)</td> <td>1,23 (1,00; 1,50)</td> </tr> <tr> <td>ETA</td> <td>1,61 (0,49; 5,35)</td> <td>1,14 (0,92; 1,40)</td> </tr> <tr> <td>IFX</td> <td>0,99 (0,25; 3,88)</td> <td>1,15 (0,91; 1,45)</td> </tr> <tr> <td>Łącznie</td> <td>1,48 (0,71; 3,09)</td> <td>1,18 (1,05; 1,33)</td> </tr> <tr> <td>Łącznie dla ŁZS</td> <td>0,83 (0,14; 4,96)</td> <td>1,09 (0,87; 1,37) [poważne infekcje: 0,60 (0,25; 1,44)]</td> </tr> </tbody> </table>	anty-TNF-α	OR (95%CI) występowanie nowotworów o charakterze złośliwym	OR (95%CI) występowanie infekcji	GOL	2,33 (0,12; 45,52)	1,67 (1,03; 2,72)	ADA	1,73 (0,42; 7,09)	1,23 (1,00; 1,50)	ETA	1,61 (0,49; 5,35)	1,14 (0,92; 1,40)	IFX	0,99 (0,25; 3,88)	1,15 (0,91; 1,45)	Łącznie	1,48 (0,71; 3,09)	1,18 (1,05; 1,33)	Łącznie dla ŁZS	0,83 (0,14; 4,96)	1,09 (0,87; 1,37) [poważne infekcje: 0,60 (0,25; 1,44)]
anty-TNF-α	OR (95%CI) występowanie nowotworów o charakterze złośliwym	OR (95%CI) występowanie infekcji																						
GOL	2,33 (0,12; 45,52)	1,67 (1,03; 2,72)																						
ADA	1,73 (0,42; 7,09)	1,23 (1,00; 1,50)																						
ETA	1,61 (0,49; 5,35)	1,14 (0,92; 1,40)																						
IFX	0,99 (0,25; 3,88)	1,15 (0,91; 1,45)																						
Łącznie	1,48 (0,71; 3,09)	1,18 (1,05; 1,33)																						
Łącznie dla ŁZS	0,83 (0,14; 4,96)	1,09 (0,87; 1,37) [poważne infekcje: 0,60 (0,25; 1,44)]																						

			<p>Wnioski autorów przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Krótkotrwałe stosowanie anty-TNF-α we wskazaniu łuszczycy wiąże się z niewielkim ryzykiem wystąpienia infekcji. •97,6% raportowanych zdarzeń niepożądanych zostało uznane za niegroźne, większość z nich stanowiły infekcje górnych dróg oddechowych. •Wyniki dla występowania nowotworów złośliwych nie były istotne statystycznie. •W związku z powyższym uznano, że krótkotrwałe stosowanie anty-TNF-α charakteryzuje się pożądanym stosunkiem korzyści do ryzyka. •Uzyskane wyniki różniły się od wyników wcześniej opublikowanej metaanalizy badań dla bezpieczeństwa stosowania anty-TNF-α we wskazaniu RZS (Bongartz 2006). Powodem uzyskanych korzystniejszych wyników bezpieczeństwa mogły być krótszy okres obserwacji i znacznie mniejszy odsetek pacjentów równocześnie stosujących inne leki. Może to sugerować, że ryzyko wystąpienia działań niepożądanych jest wyższe w przypadku, gdy anty-TNF-α jest stosowany równocześnie z MTX, LMPCh lub kortykosteroidami.
<p>Boyce 2010 Uwzględnione w AKL wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> Brak danych</p>	<p>Cel: przegląd obecnie dostępnej literatury dotyczącej golimumabu i sformułowanie rekomendacji dotyczącej jego stosowania Synteza wyników: jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do kwietnia 2010 Źródła: Pubmed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, ClinicalTrials.gov, International Pharmaceutical Abstracts, strony internetowe American College of Rheumatology i European Union League Against Rheumatism</p>	<p>Populacja: pacjenci z ŁZS Interwencja: Golimumab 50 mg Komparatory: nie określono Punkty końcowe: nie określono Metodyka: badania kliniczne, farmakologiczne, farmakokinetyczne, badania ekonomiczne, metaanalizy, opisy przypadków, abstrakty Inne: publikacje w j. angielskim</p>	<p>Włączone badania: 1 badanie RCT (GO-REVEAL) Wnioski autorów przeglądu: golimumab wydaje się być skuteczny w leczeniu pacjentów z aktywną postacią ŁZS, w poprawie objawów stawowych i dermatologicznych, fizycznego funkcjonowania pacjentów oraz jakości życia. Efektywność golimumabu wydaje się być porównywalna z efektywnością adalimumabu i etanereceptu w leczeniu pacjentów z ŁZS.</p>
<p>Oldfield 2009 Uwzględnione w AKL wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> Brak danych</p>	<p>Cel: przegląd właściwości farmakologicznych, efektywności oraz tolerancji leku golimumab u pacjentów z ŁZS, ZZSK, RZS Synteza wyników: jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: b.d. Źródła: MEDLINE, EMBASE, AdisBase</p>	<p>Populacja: pacjenci z ŁZS, ZZSK, RZS Interwencja: golimumab Komparatory: nie określono Punkty końcowe: nie określono Metodyka: RCT Inne: brak</p>	<p>Włączone badania: 1 badanie RCT (GO-REVEAL) Wnioski autorów przeglądu: Efektywność kliniczna golimumabu w leczeniu pacjentów z ŁZS została udowodniona w jednym dużym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu o akronimie GO-REVEAL. Nie stwierdzono przewagi klinicznej w stosowaniu golimumabu w dawce 100 mg nad golimumabem w dawce 50 mg. Golimumab jest dobrze tolerowanym lekiem u pacjentów z ŁZS.</p>

b.d. – brak danych; * II-rzędowy punkt końcowy (w 16. tyg. wszyscy pacjenci przeszli na golimumab); **ADA** –adalimumab; **ETA** – etanercept; **GOL** –golimumab; **IFX** – infl ksımab; **NAPSI** – Nail Psoriasis Severity Index; **MD** - mean difference; **PASI** – Psoriasis Area and Severity Index; **RTX** - rituksymab

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

Celem analizy klinicznej było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania golimumabu w dawce 50mg/msc w leczeniu dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ciężkiej, czynnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) w porównaniu do [redacted] oraz [redacted]. Ponieważ nie odnaleziono badań typu head-to-head zidentyfikowane badania RCT porównujące skuteczność golimumabu, [redacted] i [redacted] względem placebo posłużyły do wykonania porównania pośredniego.

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

AKL wnioskodawcy zawiera opis procesu wyszukiwania i selekcji przeprowadzonych w ramach przeglądu systematycznego razem z predefiniowanymi kryteriami włączenia i wykluczenia. Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania golimumabu w porównaniu do [redacted] i [redacted] stosowanych w ŁZS.

W celu odnalezienia badań klinicznych oraz opracowań wtórnych przeszukano następujące bazy danych: MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library, Center for Reviews and Dissemination (CRD); doniesienia konferencyjne: European League Against Rheumatism (EULAR) oraz American College of Rheumatology (ACR); oraz strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA. Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod kątem kontrolowanych badań klinicznych, w procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień pierwotnych, wyszukiwarek internetowych oraz rejestrów badań klinicznych.

Wyszukiwanie zostało przeprowadzone 29 sierpnia 2012 (data ostatniej aktualizacji) i objęło w/w bazy danych. Strategie wyszukiwania dla poszczególnych baz danych oraz innych źródeł informacji medycznej zostały zbudowane poprawnie dla postawionego celu analizy. W trakcie wyszukiwania nie stosowano filtrów językowych, nie wprowadzono ograniczenia dotyczącego daty publikacji, pominięto również wyszukiwanie dla słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych. Wszystkie te założenia służyły zwiększeniu czułości strategii wyszukiwania i odnalezieniu wszelkich badań dla analizowanych interwencji.

Wyszukiwanie kontrolne Agencji miało miejsce 13 maja 2013 roku i obejmowało 3 główne bazy bibliograficzne Medline (via PubMed) oraz Embase (via Ovid) i Cochrane Library. Wyszukiwanie miało na celu potwierdzenie wyników wyszukiwania dokonanego przez wnioskodawcę oraz odnalezienie nowych badań, które spełniłyby kryteria włączenia/wykluczenia do przeglądu systematycznego. Wyniki wyszukiwania Agencji pokrywały się z wynikami wnioskodawcy, co potwierdza, że strategia zastosowana w analizie wnioskodawcy była wystarczająca do identyfikacji wszystkich badań, które spełniały kryteria włączenia do analizy. Nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu, które powinny a nie zostały opisane w analizach HTA wnioskodawcy.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono badania spełniające wszystkie kryteria dotyczące populacji, interwencji, metodyki, a także uwzględniające przynajmniej jeden, z wymienionych w tabeli poniżej, punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia [Tabela 10].

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dorośli pacjenci (wiek \geq 18 lat) z rozpoznaniem ŁZS	Populacja zdefiniowana w kryteriach włączenia nie pokrywa się z populacją zdefiniowaną w PICO (dorośli mężczyźni i kobiety z rozpoznaniem ciężkiej, czynnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów). Populacja zdefiniowana w PICO jest węższa i zgodna z opisem programu lekowego.
Interwencja	Golimumab w monoterapii lub terapii łączonej z metotretksatem	W kryteriach włączenia nie zdefiniowano dawek dla interwencji i komparatorów.

Komparatory	[redacted]	[redacted]
Punkty końcowe	<p>Badane punkty końcowe mające status pierwszo- lub drugorzędowych (co najmniej jedno kryterium obligatoryjne):</p> <ol style="list-style-type: none"> skuteczność w zakresie punktów końcowych oceniających wpływ interwencji lub komparatorów na: <ul style="list-style-type: none"> oból i inne objawy choroby, oaktywność choroby, oprogresję choroby, ofunkcjonowanie pacjentów; bezpieczeństwo leczenia (częstość działań niepożądanych); jakość życia. 	Brak uwag
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> prospektywne, kontrolowane (otwarte lub z pojedynczą bądź podwójnie ślepią próbą) badania kliniczne z randomizacją, [redacted] 	Brak uwag
Inne kryteria	Brak	Brak uwag
Kryteria wyłączenia		
<ul style="list-style-type: none"> Dawka [redacted], golimumabu, [redacted] niezgodna z charakterystyką produktu [redacted] Badania bez randomizacji lub z pseudorandomizacją. Badania niekontrolowane. Badania o okresie obserwacji krótszym niż 12 tygodni (interwencja i komparatory). 		

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy uwzględniono [redacted] randomizowanych badań klinicznych porównujących skuteczność golimumabu, [redacted] i [redacted]. Skuteczność golimumabu oceniano w 1 badaniu klinicznym (GO-RVEAL), [redacted]

[redacted] Nie odnaleziono badań dokumentujących skuteczność praktyczną golimumabu w leczeniu ŁZS.

[redacted]. W tabeli poniżej [Tabela 11] przedstawiono charakterystykę badań włączonych do porównania pośredniego uwzględniając następujące elementy:

- charakterystyka wyjściowa pacjentów, liczebność populacji włączonej do poszczególnych badań oraz przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia;
- opis interwencji – dawkowanie, okres obserwacji pacjentów, okres w jakim leki były przyjmowane;
- opis komparatorów;
- sposób zaprojektowania badania – typ badania, hipoteza badawcza, ocena jakości w skali Jadad;
- analiza wyników – oceniane punkty końcowe, analiza ITT/PP

Badania włączone [redacted] były porównywalne w zakresie metodyki, charakterystyki populacji wyjściowej oraz kryteriów włączenia i wykluczenia, istniały natomiast różnice w wielkości populacji włączanej do poszczególnych badań.

Tabela 11. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID Badania	GO-REVEAL				Mease 2004
<p>Metodologia, finansowanie</p>	<p>Cel badania: ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa GOL u pacjentów z aktywną postacią ŁZS Typ badania: IIA Hipoteza badania: superiority Randomizacja*: tak Podwójne zaślepienie: tak Utrata pacjentów z badania: opisana Jadad wnioskodawca: 4 Jadad AOTM: 5 Analiza wyników: ITT Liczba pacjentów: 405 Okres obserwacji: 24 tyg. Źródło finansowania: Centocor Research and Development, Inc. and Schering Plough Corporation</p>				
<p>Kryteria włączenia i wykluczenia</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> •aktywna postać ŁZS, oporna na leczenie LMPCh lub NLPZ, •aktywna postać ŁZS, ≥ 3 liczba bolesnych i obrzękniętych stawów, czynnik reumatoidalny ujemny •z co najmniej 1 podtypem łuszczycy, •obecność łuszczycy plackowatej ze zmianami o średnicy ≥ 2 cm •dozwolone stosowanie MTX, NPLZ i kortykosteroidów – w stabilnych dawkach, •dopuszczalna jest obecność utajonej gruźlicy, jeżeli była wcześniej lub jest równolegle leczona <p>Kryteria wykluczenia:</p>				

	<p>•wcześniejsze stosowanie leków przeciw TNF-α, rituksymabu , natalizumabu, czynników toksycznych</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
--	--	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------

	<p>DAS28-CRP</p> <ul style="list-style-type: none"> •ocena jakości życia mierzona kwestionariuszem SF-36 w 14 tyg. •ocena jakości życia mierzona kwestionariuszem HAQ 24 tyg. 				
--	--	--	---	--	--



* przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją dla MTX;  **b.d.** – brak danych; **CRP** - C-reactive protein; **DAS** - Disease Activity Score;  **GOL** – golimumab; **HAQ** - Health Assessment Questionnaire; **ŁZS** – łuszczycowe zapalenie stawów; **LMPCh** – leki modyfikujące przebieg choroby; **MASES** – Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; **MTX** – metotreksat; **PLC** – placebo; **RZS** – reumatoidalne zapalenie stawów; **SF-36** - Short Form 36 Health Survey; **VAS** – visual analogue scale;

Tabela 12. Różnice w definicji i metodach pomiaru punktów końcowych pomiędzy badaniami włączonymi do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Punkt końcowy	Badanie	
	GO-REVEAL	
ACR20/ ACR50/ ACR70	<ul style="list-style-type: none"> •Liczba ocenianych bolesnych stawów: 68, •Liczba ocenianych obrzękniętych stawów: 66 	<ul style="list-style-type: none"> •Liczba ocenianych bolesnych stawów: 78, •Liczba ocenianych obrzękniętych stawów: 76

Tabela 13. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
Kryteria odpowiedzi ACR20³, ACR50, ACR70 <i>ang. American College of Rheumatology</i>	<p><u>Co najmniej 20% poprawa następujących parametrów:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. liczba bolesnych stawów – ocena 68 stawów przeprowadzona w trakcie badania lekarskiego 2. liczba obrzękniętych stawów – ocena 66 stawów <p><u>oraz co najmniej 20% poprawa 3 z 5 następujących kryteriów:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 3. ocena dolegliwości bólowych przez pacjenta – za pomocą skali VAS lub skali Likerta 4. ocena aktywności choroby w przez pacjenta – za pomocą skali VAS, skali Likerta lub kryteriów AIMS 5. ocena aktywności choroby przez lekarza - za pomocą skali VAS lub skali Likerta 6. ocena sprawności fizycznej przez pacjenta – za pomocą HAQ, QWB, MHIQ, AIMS, MACTAR 7. wartości wskaźników ostrej fazy – CRP, OB. <p><u>Analogicznie wygląda definicja ACR50 i ACR70.</u></p>	Zgodnie z przeprowadzoną w 1995 roku walidacją kryteriów ACR, ustalono że wskaźnik ACR20 odpowiada poprawie stanu zdrowia pacjentów zauważalnej przez klinicystów. Jednakże coraz częściej pojawiają się opinie, że nie ACR20 a dopiero ACR50 może odpowiadać istotnej klinicznie poprawie stanu zdrowia chorych na RZS. ⁴
Kryteria odpowiedzi PsARC⁵ <i>ang. Psoriatic Arthritis Treatment Response Criteria</i>	<p>Wymagane spełnienie 2 z 4 kryteriów (konieczne spełnienie kryt. 1 lub 2):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.zmniejszenie o co najmniej 30% liczby bolesnych stawów, 2.zmniejszenie o co najmniej 30% liczby obrzękniętych stawów, 	

³ Felson D.T. i in., The American College of Rheumatology Preliminary Core Set of Disease Activity Measures for Rheumatoid Activity Clinical Trials, Arthritis & Rheumatism 1993, tom 36, nr 6, s: 729-740

⁴ American College of Rheumatology Committee to Reevaluate Improvement Criteria, A Proposed Revision of the ACR20: The Hybrid Measure of American College of Rheumatology Response, Arthritis & Rheumatism 2007, tom 57, nr 2, s. 193-202

⁵ Adamski Z., Dudziak M., Zakrzewska K., Etanercept w praktyce dermatologicznej – doświadczenia własne w leczeniu łuszczycy zwyczajnej i łuszczycowego zapalenia stawów, Postępy Dermatologii i Alergologii 2011, XXVIII, 6: 442-448

	<p>3.poprawa w ocenie lekarza o co najmniej 1 pkt (skala L kerta 0–5 pkt), 4.poprawa w ocenie pacjenta o co najmniej 1 pkt (skala Likerta 0–5 pkt),</p>																				
<p>DAS/DAS28⁶ <i>ang. Disease Activity Score</i></p>	<p><u>Wskaźnik oblicza się na podstawie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •badania 44 lub 28 określonych stawów (liczba bolesnych i obrzękniętych stawów), •szybkości opadania krwinek (Odczyn Biernackiego) lub stężenia białka C-reaktywnego, •oceny ogólnego stanu zdrowia chorego określonej na podstawie VAS <p><u>Wzór DAS:</u> $(0,54\sqrt{LBS\ 28}) + 0,065\sqrt{LOB\ 28} + 0,33\ln[OB] + 0,022$ <u>Wzór DAS28:</u> $(0,555\sqrt{LBS\ 28}) + 0,284\sqrt{LOB\ 28} + 0,70\ln[OB] + 0,0142xVAS$</p> <p>Umowne przeliczanie DAS na DAS28: $DAS28 = 1,072xDAS + 0,938$ Remisję stwierdza się dla $DAS28 < 2,6$ ($DAS < 1,6$), chorobę uznaje się za mało aktywną, gdy $DAS28 < 3,2$ ($DAS < 2,4$).</p>	<p>Największą zaletą DAS jest możliwość klinicznej interpretacji uzyskanych wyników oraz wysoka czułość pozwalająca na wykrycie nawet niewielkich zmian.⁷ DAS ma przewagę nad ACR, której wyniki pokazują jedynie względną zmianę stanu zdrowia.⁸</p>																			
<p>PASI⁹ <i>ang. Psoriasis Area and Severity Index</i></p>	<p>Wskaźnik określa stopień zaawansowania łuszczycowych zmian skórnych. Ocenia się rozległość zmian skórnych oraz stopień nasilenia rumienia, rogowacenia i złuszczenia się skóry w pięciopunktowej skali, wartość indeksu mieści się w przedziale od 0 (brak zmian) do 72 (najcięższa postać skóra).</p>																				
<p>Kryteria odpowiedzi EULAR¹⁰ <i>ang. European League Against Rheumatism</i></p>	<p>Wskaźnik wyliczany jest na podstawie wyjściowych oraz końcowych wartości DAS lub DAS28.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Końcowe DAS</th> <th rowspan="2">Końcowe DAS28</th> <th colspan="3">Zmiana DAS i DAS28 względem wartości wyjściowej [Δ]</th> </tr> <tr> <th>>1,2</th> <th>>0,6, i ≤1,2</th> <th>≤0,6</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≤2,4</td> <td>≤3,2</td> <td>Dobra odpowiedź</td> <td rowspan="2">Umiarkowana odpowiedź</td> <td rowspan="3">Brak odpowiedzi</td> </tr> <tr> <td>> 2,4 i ≤3,7</td> <td>>3,2 i ≤5,1</td> <td>Umiarkowana odpowiedź</td> </tr> <tr> <td>> 3,7</td> <td>>5,1</td> <td>Brak odpowiedzi</td> </tr> </tbody> </table>	Końcowe DAS	Końcowe DAS28	Zmiana DAS i DAS28 względem wartości wyjściowej [Δ]			>1,2	>0,6, i ≤1,2	≤0,6	≤2,4	≤3,2	Dobra odpowiedź	Umiarkowana odpowiedź	Brak odpowiedzi	> 2,4 i ≤3,7	>3,2 i ≤5,1	Umiarkowana odpowiedź	> 3,7	>5,1	Brak odpowiedzi	
Końcowe DAS	Końcowe DAS28			Zmiana DAS i DAS28 względem wartości wyjściowej [Δ]																	
		>1,2	>0,6, i ≤1,2	≤0,6																	
≤2,4	≤3,2	Dobra odpowiedź	Umiarkowana odpowiedź	Brak odpowiedzi																	
> 2,4 i ≤3,7	>3,2 i ≤5,1	Umiarkowana odpowiedź																			
> 3,7	>5,1	Brak odpowiedzi																			

⁶ Kucharz E.J., Reumatoidalne Zapalenie Stawów. W: Puszczewicz M. (red.)(2010), Reumatologia (Wielka Interna), Medical Tribune Polska, Warszawa

⁷ Fransen J., van Riel P.L., The Disease Activity Score and the EULAR response criteria, Rheumatic diseases clinics of North America 2009; tom 35, nr 4, s:745-57

⁸ Mease P.J. i in., Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials, Annals of the rheumatic disease 2005; tom 64 Suppl II; s: 49-54

⁹ Przepiera-Będzak H., Brzosko M., Łuszczycowe Zapalenie Stawów. W: Puszczewicz M. (red.)(2010), Reumatologia (Wielka Interna), Medical Tribune Polska, Warszawa

¹⁰ Fransen J., van Riel P.L., The Disease Activity Score and the EULAR response criteria, Rheumatic diseases clinics of North America 2009; tom 35, nr 4, s:745-57

<p>Kwestionariusz HAQ¹¹ ang. <i>Health Assessment Questionnaire</i></p>	<p>HAQ (wersja krótka), stanowiąca przykład kwestionariusza typu <i>population-specific</i>, jest skalą składającą się z dwóch stron. Ze swojego pierwowzoru zachowała HAQ-DI oraz skalę VAS, oceniające nasilenie bólu i ogólny stan zdrowia. Ocenie podlega 8 grup codziennych czynności, takich jak ubieranie, wstawanie, jedzenie, chodzenie, zabiegi higieniczne, sięganie po przedmioty, chwytanie oraz inne (np. wsiadanie lub wysiadanie z samochodu). Poszczególne grupy oceniane są w skali 0-3 pkt, gdzie 0 oznacza brak trudności w wykonywaniu czynności, 1 i 2 określają stopień utrudnienia, a 3 - brak możliwości wykonania danej czynności. Końcowa, sumaryczna wartość HAQ mieści się także w zakresie 0-3 pkt, przy czym im jest ona wyższa, tym sprawność chorego jest mniejsza, a jakość życia zależna od dolegliwości stawowych niższa.</p>	<p>Skalę opracowano jako narzędzie służące do oceny funkcjonowania pacjentów z RZS i jest ona kwestionariuszem powszechnie stosowanym w reumatologii.</p>
<p>Kwestionariusz SF-36¹² ang. <i>Social Functioning</i></p>	<p>Składa się z 36 elementów oceniających 8 obszarów, takich jak funkcjonowanie fizyczne (PF), ograniczenia w pełnieniu ról społecznych spowodowane stanem zdrowia fizycznego (RP), odczuwanie bólu (BP), ogólne poczucie zdrowia (GH), witalność (VT), funkcjonowanie społeczne (SF), funkcjonowanie emocjonalne (RE) oraz zdrowie psychiczne (MH). Skala wyników wynosi 0-100 pkt w każdej kategorii, przy czym wyższy wynik oznacza mniejszy wpływ choroby na funkcjonowanie pacjenta i tym samym lepszą QoL. Obok punktów uzyskiwanych za poszczególne obszary kwestionariusz umożliwia uzyskanie dwóch dodatkowych wyników sumarycznych: jednego dla fizycznego (PCS), a drugiego dla mentalnego wymiaru QoL (MCS). Składowe MSC stanowią odpowiednio VT, SF, RE, MH, natomiast komponentę - PCS tworzą podskale PF, RP, BP, GH. Populacyjne wartości normatywne dla sumarycznego wyniku MCS, a także PCS wynoszą po 50 ±10 pkt.</p>	<p>Najszerzej stosowany instrument służący do badania globalnej QoL. Cechuje się znakomitą powtarzalnością oraz spójnością.</p>
<p>BASDAI ang. <i>Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index</i></p>	<p>Oblicza się na podstawie 6 pytań dotyczących uczucia zmęczenia, bólu kręgosłupa, zapalenia stawów obwodowych, zapalenia przyczepów ścięgien i porannej sztywności kręgosłupa.</p> <p>każde z pytań ocenia się w oparciu VAS od 0 do 10, a wskaźnik jest średnią wartością wyników z wszystkich 6 pytań.</p> <p>Pytania dla BASDAI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ogólne nasilenie zmęczenia lub męczliwości, • ogólne nasilenie bólu szyi, pleców, biodra, • ogólne nasilenie bólu lub obrzęku w stawach innych niż szyja, plecy, biodra, • ogólny dyskomfort związany z tkliwością na dotyk lub ucisk jakiegokolwiek regionu ciała, • ogólne nasilenie sztywności porannej obecnej w chwili przebudzenia, • czas trwania i nasilenie sztywności porannej od momentu przebudzenia (do 120 min). 	

AIMS – Arthritis Impact Measurement Scale; **BP** - bodily pain; **GH** - general health perceptions; **HAQ** – Health Assessment Questionnaire; **LBS** – liczba bolesnych stawów; **LOB** – liczba obrzękniętych stawów; **OB** – odczyn Biernackiego; **MACTER** – McMaster Toronto Arthritis Patient Preference Disability Questionnaire; **MCS** – mental component summary; **MH** - mental health index; **MHIQ** – McMaster Health Index Questionnaire; **PASI** - Psoriasis Area and Severity Index; **PCS** - physical component summary; **PF** - physical function; **RE** - role emotional; **RP** - role physical;; **QoL** – quality of life; **VT** - vitality

¹¹ Matusiak Ł., Szepietowski J., Jakość życia pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów leczonych etanerceptem, Przegląd Dermatologiczny 2012, tom 99, s: 637–646

¹² j.w.

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do analizy wnioskodawcy włączono [redacted], w tym jedno badanie porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania golimumabu w porównaniu do placebo (GO-REVEAL) i po [redacted] oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania [redacted] i [redacted] względem placebo (odpowiednio badania [redacted]). W ocenie jakości badań RCT włączonych do przeglądu systematycznego zastosowano skalę Jadad. Zestawienie cech badań włączonych do analizy z uwzględnieniem opisu metodologii, opisu interwencji, przyjętych kryteriów włączenia i wykluczenia, charakterystyki wyjściowej pacjentów włączonych do badań oraz przyjętych I-rzędowych i II-rzędowych punktów końcowych przedstawiono w tabeli [Tabela 11] w podrozdziale 3.3.1.

Jakość badań wg wnioskodawcy:

GO-REVEAL

- Autorzy nie opisali szczegółów procesu zaślepienia badania.
- Protokół badania w warunkach podwójnie ślepej próby zakładał 24-tygodniowy okres badania, niemniej jednak pacjentów z grupy placebo i z grupy leczonej GOL w dawce 50 mg, którzy w 16 tygodniu obserwacji spełniali kryteria wczesnego wyjścia, przydzielono (w warunkach podwójnie ślepej próby) odpowiednio do grup leczonych GOL w dawce 50 mg albo g w dawce 100 mg.
- Pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania randomizowano w stosunku 1:1,3:1,3 odpowiednio do grupy placebo, grupy leczonej GOL w dawce 50 mg oraz grupy leczonej GOL w dawce 100 mg. Proces randomizacji został przeprowadzony przy użyciu centralnego, interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej i był skuteczny – badane grupy były porównywalne pod względem wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej.
- Odsetek pacjentów, którzy przerwali zaplanowany 24-tygodniowy okres badania wyniósł 10,6% w grupie placebo, 6,2% w grupie leczonej GOL w dawce 50 mg i 2,7% w grupie leczonej GOL w dawce 100 mg. Przyczyny przerwania badania zostały szczegółowo opisane przez autorów. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli zaplanowanego 24-tygodniowego okresu badania, włączając pacjentów, których po 16 tygodniu przeniesiono do innych grup niż wynikało to z randomizacji, wyniósł 45,1% w grupie placebo i 19,2% w grupie leczonej GOL w dawce 50 mg.
- Badanie przeprowadzono w oparciu o analizę ITT. Do analizy skuteczności włączano wszystkich randomizowanych pacjentów, a do analizy bezpieczeństwa wszystkich pacjentów, którzy otrzymali leczenie.
- Badanie przeprowadzono z udziałem stosunkowo licznej grupy pacjentów (405 randomizowanych pacjentów) w 58 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie i Europie.
- Protokół badania został szczegółowo opisany i nie uległ zmianie w trakcie jego przeprowadzania. W badaniu szczegółowo opisano zastosowane metody statystyczne oraz podano uzasadnienie liczebności badanej populacji.
- Badanie było sponsorowane przez producenta leków i udział sponsora został opisany.

[Redacted text block]

Jakość badań wg AOTM:

W analizie wnioskodawcy badanie GO-REVEAL uzyskało ocenę 4 w skali Jadad z uwagi na brak opisu sposobu zaślepienia, w opinii Agencji zaślepienie zostało poprawnie opisane a badaniu została przyznana ocena 5. Badanie [REDACTED] w ocenie wnioskodawcy uzyskało 3 pkt w skali Jadad z uwagi na brak opisu sposobu randomizacji oraz sposobu zaślepienia, w opinii Agencji zabrakło jedynie opisu sposobu randomizacji a badaniu przyznano ocenę 4. Badania [REDACTED] oraz [REDACTED] i [REDACTED] zarówno w opinii wnioskodawcy jak i opinii Agencji uzyskały 4 pkt w skali Jadad. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do poszczególnych badań była zbliżona, podobnie jak kryteria włączenia do badań. We wszystkich badaniach komparatorem [REDACTED], ponieważ kryteria włączenia pozwalały na równoległe stosowanie metotreksatu podczas randomizacji zastosowano stratyfikację względem metotreksatu. W każdym z badań ocena I-rzędowych pkt końcowych była przeprowadzana w populacji ITT, niektóre z II-rzędowych punktów końcowych były oceniane w zmodyfikowanej populacji ITT, tzw. mITT, (ocena pacjentów dla których dostępne były wyniki). Liczebność populacji w badaniach [REDACTED] oraz [REDACTED] była co prawda niewielka w porównaniu do badania GO-REVEAL (golimumab), jednakże wykorzystane następnie w porównaniu pośrednim wyniki metaanalizy dla [REDACTED] i [REDACTED] pozwoliła na zniwelowanie tych różnic. Ponieważ fazy open-label oraz cross-over następowały w różnym czasie w poszczególnych badaniach wiarygodne wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie możliwe jest dla punktów końcowych ocenianych po 12 tyg. [REDACTED] i 14 tyg. (GO-REVEAL), wyniki dla 24 tygodnia mogą być obciążone większym błędem.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał zarówno jakościowej, jak i ilościowej syntezy wyników. [REDACTED]

Analizowano wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia GOL dla 12 tyg. ([REDACTED] i 14 tyg. (GOL), jak również dla 24 tyg. (GOL, [REDACTED]. W obydwu porównaniach, ze względu na zmianę alokacji grup terapeutycznych przez część populacji w 16. tygodniu, dla dłuższego okresu obserwacji podano tylko zmienne dyskretne, dla których protokół badania zakładał przeniesienie wyników z 12. tygodnia na 24. tydzień.

Ograniczenia analizy klinicznej wg wnioskodawcy:

Ograniczenia analizy klinicznej wg AOTM:

- Konieczność odczytywania wartości dla pewnych punktów końcowych z wykresów przy wykorzystaniu programu Get Data Graph Digitizer 2.25. Może mieć to wpływ na dokładność z jaką zostały

oszacowane wyniki oraz powodować rozbieżności w wynikach przedstawionych w analizie wnioskodawcy i analizie weryfikacyjnej Agencji.

- Błąd w ekstrakcji danych z badania GO-REVEAL dla [REDACTED]
- Konieczność porównywania ze sobą wyników dla różnych okresów czasu (12 tyg. dla [REDACTED] oraz i 14 tyg. dla GOL).
- Wyniki porównania pośredniego po 24 tygodniach mają obniżoną wiarygodność z uwagi na zabieg cross-over przeprowadzony w badaniu GO-REVEAL w 16 tygodniu, brak wyników dla badania [REDACTED] (badanie zakładało 12 tyg. okres obserwacji), oraz brak wyników dla badania [REDACTED] (od 12 tygodnia rozpoczęto fazę open-label)
- Ocena odpowiedzi na leczenie ACR w badaniu GO-REVEAL obejmowała ocenę bolesności 68 stawów i obrzękniętych 66 stawów, natomiast w badaniach dla [REDACTED] włączonych [REDACTED] oceniano odpowiednio 78 i 76 stawów.
- W przeciwieństwie do pozostałych badań włączonych [REDACTED]
- Nie wszystkie wyniki w AKL wnioskodawcy, które mogły być przedstawione w populacji ITT faktycznie zostały w niej przedstawione. Błędy poprawiono.

Wprowadzone przez analityków Agencji korekty w ekstrakcji danych i syntezie wyników nie zmieniają wnioskowania.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki dla poszczególnych punktów końcowych z badań włączonych do AKL wnioskodawcy zostały przedstawione w Tabeli 14 i Tabeli 15. Dla zmiennych dyskretnych policzone zostały wartości ryzyka względnego (ang. **RR**, relative risk), natomiast dla zmiennych ciągłych wartości średniej różnicy (ang. **MD**, mean difference). W przypadku gdy liczba zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej wynosiła 0 liczone dodatkowo wartość ilorazu szans metodą Peto (Peto OR), która funkcjonuje poprawnie dla małej liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji.

Wyniki badań dla [REDACTED] w zależności od wyników oceny heterogeniczności stosowano zmienny model danych (random effect) ($I^2 > 50\%$) lub stały model danych (fixed effect).

Wartości dla ACR50 i ACR70 w badaniach GO-REVEAL i [REDACTED], oraz wartość PASI50 w badaniu [REDACTED] zostały odczytane z wykresów zamieszczonych w publikacjach. Wykorzystano w tym celu program Get Data Graph Digitizer 2.25.

Poprawność obliczeń w AKL sprawdzono z wykorzystaniem programu RevMan5 (RR dla zmiennych dyskretnych oraz WMD dla parametrów ciągłych), kalkulatora Center for Evidence Based Medicine (CEBM) w Oxfordzie (NNT dla zmiennych dyskretnych) oraz [REDACTED]

Wyniki dla 12-14 tygodnia

Wyniki analizy danych z badania GO-REVEAL wskazują na istotną poprawę wartości wszystkich wskaźników związanych z oceną stawów oraz oceną odpowiedzi skórnej w grupie pacjentów z ŁZS stosujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu do pacjentów z grupy otrzymującej placebo. Nie dla wszystkich punktów końcowych wyniki zostały przedstawione w populacji ITT, ocena odpowiedzi mierzona za pomocą PASI dostępna była jedynie dla osób, które uzyskały odpowiedź na leczenie mierzona za pomocą PsARC.

Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie ACR20, ACR50 i ACR70 jest wyższe u osób z grupy golimumabu w dawce 50 mg w porównaniu do grupy placebo [RR odpowiednio 5,37 (3,60; 10,57), 17,41 (4,32; 70,62) i 11,61 (1,56; 86,58)].

Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PsARC jest wyższe u osób zakwalifikowanych do grupy z golimumabem w porównaniu do grupy placebo [(RR: 3,45 (2,39; 4,99)].

Prawdopodobieństwo uzyskania PASI50 i PASI75 jest większe dla grupy osób, które otrzymując golimumab 50 mg [RR odpowiednio 6,20 (3,01; 12,76) i 15,94 (3,98; 63,83)].

Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi mierzonej za pomocą EULAR również jest wyższe w grupie osób stosujących golimumab 50 mg [RR: 2,75 (1,94; 3,90)].

Prawdopodobieństwo uzyskania poprawy wyrażonej za pomocą DAS-28CRP i SF-36 PCS jest wyższe w grupie golimumabu 50 mg w porównaniu do grupy placebo [(MD odpowiednio -1,20 (-1,44; -0,96), 5,90 (3,88; 7,92)].

Wszystkie wyżej opisane wyniki były istotne statystycznie, w tabeli wyróżniono je czcionką **bold**.

Wyniki analizy danych dla porównań [redacted] również zestawiono w Tabeli 14 i Tabeli 15, posłużą one następnie do wykonania porównania pośredniego (patrz: Tabela 16).

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności dla parametrów dyskretnych dla porównań GOL 50 mg/msc vs PLC, [redacted] w 12 tyg. [redacted] lub 14 tyg. (GO-REVEAL) obserwacji.

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI), p	NNT (95% CI)	Metaanaliza (fixed model) RR (95% CI), I ² [%]	Metaanaliza (random effect) RR (95% CI)
		anty-TNF-α	PLC				
ACR20	GO-REVEAL [GOL, 14 tyg.]	74/146 (51%)	10/113 (9%)	5,37 (3,10; 10,57), p<0,00001	2 (2; 3), P< 0,00001	-	-
	[redacted]	20/51 (39%)	9/49 (8%)	2,40 (1,17; 4,49), p=0,02	4 (3; 19), p=0,02	3,65 (2,57; 5,17), p<0,00001, I²=38%	-
	[redacted]	88/151 (58%)	23/162 (14%)	4,10 (2,75; 6,14), p<0,00001	2 (2; 3), p<0,00001		
	[redacted]	22/30 (73%)	4/30 (13%)	5,50 (2,15; 14,04), p=0,0004	2 (1; 3), p< 0,00001	4,19 (2,74; 6,42), p<0,00001, I²=0%	-
[redacted]	60/101 (59%)	16/104 (15%)	3,86 (2,29; 6,23), p<0,00001	2 (2;3), p<0,00001			
ACR50	GO-REVEAL [GOL, 14 tyg.]	45/146 (31%)	2/113 (1,5%)	17,41 (4,32; 70,26), p<0,0001	3 (3,5), p<0,00001	-	-
	[redacted]	13/51 (25%)	1/49 (2%)	12,49 (1,70; 91,90), p=0,01	4 (3; 10), p=0,002	10,08 (4,74; 21,44), p<0,00001, I²=0%	-
	[redacted]	54/151 (36%)	6/162 (4%)	9,66 (4,28; 21,79), p<0,00001	3 (2; 4), p<0,00001		
	[redacted]	15/30 (50%)	1/30 (3%)	15,00 (2,11; 106,49), p=0,007	2 (2; 4), p=0,0001	10,84 (4,47; 26,28), p<0,00001, I²=0%	-
[redacted]	ITT:38/101 (38%) mITT: 38/99 (38,6%)	ITT: 4/104 (4%) mITT: 4/97(4,3%)	9,78 (3,62; 26,41), p<0,00001	3 (2; 4), p<0,00001			
ACR70	GO-REVEAL [GOL, 14 tyg.]	15/146 (10,5%)	1/113 (0,6%)	11,61 (1,56; 86,58), p=0,02	10 (6, 19), p=0,001	-	-
	[redacted]	7/51 (14%)	0/49 (0%)	14,42 (0,85; 245,94), p=0,07 Peto OR: 8,06 (1,75; 37,20)	-	15,74 (4,44; 55,79), p<0,0001, I²=0%	-
	[redacted]	30/151 (20,0%)	2/162 (1%)	16,09 (3,91; 66,18), p=0,0001	4 (5; 8), p<0,00001		
	[redacted]	4/30 (13%)	0/30 (0%)	9,00 (0,51; 160,17), p=0,13 Peto OR: 8,22 (1,10; 61,49), p=0,04	-	16,28 (2,20; 120,54), p=0,006, I²=0%	-
[redacted]	ITT: 11/101 (11%) mITT:11/99 (11,1%)	mITT: 0/104 (0%) mITT: 0/97 (0,4%)	23,68 (1,41; 396,53), p=0,03 Peto OR: 8,45 (2,51; 28,40), p=0,0006	9 (5; 20), p=0,002			
PsARC	GO-REVEAL [GOL, 14 tyg.]	107/146 (73%)	24/113 (21%)	3,45 (2,39; 4,99), p<0,00001	2 (2; 2), p<0,00001	-	-
	[redacted]	26/51 (51%)	12/49 (49%)	2,08 (1,19; 3,65),	4 (2; 13),	2,33 (1,80; 3,01),	-

				p=0,001	p=0,01	p<0,00001, I ² =0%	
		94/151 (62%)	42/162 (26%)	2,40 (1,80; 3,20), p<0,00001	3 (2; 4), p<0,00001		
		26/30 (87%)	7/30 (23%)	3,71 (1,91; 7,21), p=0,0001	2 (1; 3), p < 0,00001	2,60 (1,96; 3,45), p<0,00001, I ² =34%	-
		73/101 (72%)	32/104 (31%)	2,35(1,72; 3,21), p<0,00001	2 (2; 4), p<0,00001		
PASI50	GO-REVEAL [GOL, 14 tyg.]	63/106 (59%)	7/73 (10%)	6,20 (3,01; 12,76), p<0,00001	2 (2; 3), p<0,00001	-	-
		b.d.	b.d.	-	-	-	-
		50/69 (72%)	10/69 (15%)	5,00 (2,77; 9,03), p<0,00001	2 (1; 2), p<0,00001	-	-
		11/30 (37,8%)	6/30 (18,8%)	2,24 (0,74; 6,83), p=0,16		-	-
		b.d.	b.d.	-	-	-	-
PASI75	GO-REVEAL [GOL, 14 tyg.]	44/109 (40%)	2/79 (2,5%)	15,94 (3,98; 63,83) p<0,0001	3 (2; 4), p<0,00001	-	-
		b.d.	b.d.	-	-	-	-
		50/69 (49%)	3/69 (4%)	11,33 (3,65; 35,17), p<0,0001	2 (2; 3), p<0,0001	-	-
		5/19 (26%)	0/19 (0%)	11,00 (0,65; 186,20), p=0,10	-	-	-
		b.d.	b.d.	-	-	-	-
PASI90	GO-REVEAL [GOL, 14 tyg.]	22/106 (21%)	0/73 (0%)	31,12 (1,92; 505,03), p=0,02 Peto OR: 6,78 (2,74; 16,78), p<0,0001	5 (3; 8), p<0,0001	-	-
		b.d.	b.d.	-	-	-	-
		21/69 (30%)	0/69 (0%)	43,00 (2,66; 696,04), p=0,008 Peto OR: 10,4 (4,12; 26,25), p<0,00001	3 (2; 5), p<0,00001	-	-
		b.d.	b.d.	-	-	-	-
		b.d.	b.d.	-	-	-	-
EULAR	GO-REVEAL [GOL, 14 tyg.]	96/146 (66%)	27/113 (24%)	2,75 (1,94; 3,90) p< 0,00001	2 (2; 3), p<0,00001	-	-
		b.d.	b.d.	-	-	-	-
		b.d.	b.d.	-	-	-	-
		b.d.	b.d.	-	-	-	-
		b.d.	b.d.	-	-	-	-

b.d. – brak danych;

Wyniki dla 24 tygodnia

W odróżnieniu od wyników dla 12-14 tygodnia, wyniki dla 24 tygodnia obarczone są większą niepewnością co ma związek z zabiegiem cross-over przeprowadzonym w 16 tygodniu badania. Wyniki dla 24 tygodnia obserwacji podawane są w populacji ITT, przy czym w przypadku pacjentów którzy przeszli z placebo na golimumab 50 mg (45%) i z golimumabu 50 mg na golimumab 100 mg (19%) uwzględniane są wyniki odnotowane w 16 tygodniu. W związku z powyższym wiarygodność wewnętrzna badania, a co za tym idzie również wiarygodność wyników skuteczności i bezpieczeństwa dla 24 tygodnia obserwacji, może być obniżona. W badaniu [redacted], oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania [redacted] od 12 tygodnia rozpoczęto fazę open-label, dlatego też dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa [redacted] pochodzą jedynie z badania [redacted]. W badaniu [redacted] okres obserwacji wynosił 12 tygodni w związku z czym dane dotyczące [redacted] będą pochodziły jedynie z badania [redacted].

Wyniki analizy dla 24 tygodnia są zbliżone do wyników uzyskanych w 14 tygodniu, co świadczy o podtrzymaniu uzyskanych efektów.

Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie ACR20, ACR50 i ACR70 jest wyższe u osób z grupy golimumabu w dawce 50 mg w porównaniu do grupy placebo [RR odpowiednio 4,20 (2,51; 7,03), 6,06 (2,69; 13,68) i 19,35 (2,66; 140,65)].

Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PsARC jest wyższe u osób zakwalifikowanych do grupy z golimumabem w porównaniu do grupy placebo [(RR: 2,39 (1,76; 3,25)].

Prawdopodobieństwo uzyskania PASI50 i PASI75 jest większe dla grupy osób, które otrzymując golimumab 50 mg [RR odpowiednio 9,18 (4,23; 19,93) i 40,79 (5,78; 287,91)].

Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi mierzonej za pomocą EULAR również jest wyższe w grupie osób stosujących golimumab 50 mg [RR: 2,69 (1,90; 3,83)].

Prawdopodobieństwo uzyskania poprawy mierzonej za pomocą HAQ jest wyższe w grupie golimumabu 50 mg w porównaniu do grupy placebo [(MD: 0,34 (0,21; 0,47)]. W przypadku badania [redacted] mierzonym punktem końcowym był HAQ-DI, natomiast w badaniu [redacted] nie przedstawiono wyników dla HAQ. W związku z powyższym wykonanie porównania pośredniego dla tego punktu końcowego nie było możliwe.

Wszystkie wyżej opisane wyniki były istotne statystycznie, w tabeli wyróżniono je czcionką **bold**.

Wyniki analizy danych dla porównań [redacted] vs placebo zestawiono w Tabeli 17 i

Tabela 18, posłużą one następnie do wykonania [redacted] (wyniki patrz:Tabela 19).

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności dla parametrów dyskretnych dla porównań GOL 50 mg/msc vs PLC, [redacted] w 24 tyg. obserwacji ([redacted])

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI), p	NNT (95% CI)
		anty-TNF-α	PLC		
ACR20	GO-REVEAL [GOL, 24 tyg.]	76/146 (52%)	14/113 (12%)	4,20 (2,51; 7,03), p<0,00001	3 (2; 3), p<0,00001
	[redacted]	86/151 (57%)	24/162 (15%)	3,84 (2,59; 5,70), p<0,00001	2 (2; 3), p<0,00001
	[redacted]	ITT: 51/101 (50%) mITT: 51/90 (56,4%)	ITT: 14/104 (13,5%) mITT: 14/65 (21,2%)	3,71 (2,20; 6,27), p<0,00001	3 (2; 4), p<0,00001
ACR50	GO-REVEAL [GOL, 24 tyg.]	47/146 (32%)	6/113 (5,3%)	6,06 (2,69; 13,68), p<0,0001	2 (2; 3), p<0,00001
	[redacted]	59/151 (39%)	10/162 (6%)	6,33 (3,36; 11,92), p<0,00001	3 (2; 4), p<0,00001
	[redacted]	ITT: 37/101 (37%) mITT: 37/90 (41,2%)	ITT: 4/104 (3,8%) mITT: 4/65 (6,9%)	9,52 (5,52; 25,75), p<0,00001 Peto OR: 7,68 (3,88; 15,21), p<0,00001	3 (2; 4), p<0,00001

ACR70	GO-REVEAL [GOL, 24 tyg.]	27/146 (18,6%)	1/113(0,7%)	20,90 (2,88; 151,47), p=0,003 Peto OR: 6,17 (2,80, 13,58), p<0,00001	6(4; 19), p<0,0001
		35/151 (23%)	2/162 (1%)	18,77 (4,59; 76,72), p<0,0001	5 (3; 7), p<0,0001
		ITT: 9/101 (9%) miITT: 9/90 (10,3%)	ITT: 2/104 (2%) miITT: 2/65 (3,8%)	4,63 (1,03; 20,92), p=0,05	14 (7; 140), p=0,056
PsARC	GO-REVEAL [GOL, 24 tyg.]	102/146 (70%)	33/113 (29%)	2,39 (1,76; 3,25), p<0,00001	2 (2; 3), p<0,00001
		91/151 (60%)	37/162 (23%)	2,64 (1,93; 3,60)	3 (2; 4), p<0,00001
		73/101 (70%)	24/104 (23%)	3,13 (2,16; 4,54), p<0,00001	2 (2; 3), p<0,00001
PASI50	GO-REVEAL [GOL, 24 tyg.]	77/102 (76%)	6/73 (8%)	9,18 (4,23; 19,93), p<0,00001	1 (1; 2), p<0,00001
		52/69 (75%)	8/69 (12%)	6,50 (3,34; 12,64), p<0,00001	2 (1; 2), p<0,00001
		47/101 (46%)	18/104 (17%)	2,69 (1,68; 4,30), p<0,0001	3 (2; 6), p<0,0001
PASI75	GO-REVEAL [GOL, 24 tyg.]	57/102 (56%)	1/73 (1%)	40,79 (5,78; 287,91), p=0,0002 Peto OR: 11,54 (6,11; 21,81) p<0,00001	2 (2; 2), p<0,00001
		41/69 (59%)	1/69 (1%)	41,00 (5,80; 289,75), p=0,0002 Peto OR: 15,15 (7,36; 31,21), p<0,00001	2 (1; 2), p<0,00001
		23/101 (23%)	3/104 (3%)	7,89 (2,45; 25,48), p=0,0005	5 (3; 9), p<0,0001
PASI90	GO-REVEAL [GOL, 24 tyg.]	33/102 (32%)	0/73 (0%)	48,14 (3,00; 773,11), p=0,006 Peto OR: 8,19 (3,81; 17,61), p<0,00001	3 (2; 4), p<0,0001
		29/69 (42%)	0/69 (0%)	59,00 (3,68; 946,75), p=0,004 Peto OR: 12,35 (5,46; 27,93), p<0,00001	2 (2; 3), p<0,00001
		b.d.	b.d.	-	-
EULAR	GO-REVEAL [GOL, 24 tyg.]	94/146 (64%)	27/113 (24%)	2,69 (1,90; 3,83), p<0,0001	2 (2; 3), p<0,00001
		b.d.	b.d.	-	-
		b.d.	b.d.	-	-

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności dla parametrów ciągłych dla porównań GOL 50 mg/msc vs PLC, w 24 tyg. obserwacji (GO-REVEAL, ...)

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		MD (95% CI), p
		anty-TNF-α	PLC	
DAS28-CRP 24 tyg.	GO-REVEAL [GOL, 14 tyg.]	-1,43 ± 1,34	-0,12 ± 0,97	-1,31 (-1,59; -1,03), <0,00001
		-	-	-
		-	-	-

HAQ 24 tyg.	GO-REVEAL [GOL, 14 tyg.]	0,33 ± 0,55 (N=146)	- 0,01 ± 0, 49 (N=113)	0,34 (0,21; 0,47), p<0,00001
		-0,4 ± 0,5	-0,1 ± 0,5	-0,30 (-0,41; -0,19), p<0,00001
		b.d.	b.d.	-

*wynik dla HAQ-DI

Tabela 19. Wyniki porównania skuteczności GOL względem dla 24 tyg.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL, najczęściej raportowanym działaniem niepożądanym w kontrolowanych badaniach obserwowane w badaniach klinicznych i zgłaszanych w okresie po wprowadzeniu golimumabu do obrotu na całym świecie, była infekcja górnych dróg oddechowych. Do najcięższych działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania produktu Simponi należą ciężkie infekcje (w tym posocznica, zapalenie płuc, gruźlica, inwazyjne infekcje grzybicze i infekcje oportunistyczne), choroby demielinizacyjne, chłoniak, wznowa HBV, zastoinowa niewydolność serca, choroby autoimmunologiczne (zespół toczeniopodobny) i reakcje hematologiczne.

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania golimumabu stosowanego w dawce 50 mg/msc z placebo dla 24 tygodnia obserwacji przedstawiono w tabeli poniżej [Tabela 20]. Wyniki te pochodzą z badania GO-REVEAL i zostały przedstawione dla populacji ITT. Poprawność obliczeń w AKL sprawdzono z wykorzystaniem programu RevMan5 (RR dla zmiennych dyskretnych).

Przy interpretacji wyników należy mieć na uwadze, że w 16 tygodniu badania nastąpił etap cross-over, kiedy to 51 (45%) ze 113 pacjentów stosujących placebo przeszło na golimumab w dawce 50 mg/msc a 28 (19%) ze 146 pacjentów stosujących golimumab w dawce 50 mg/msc przeszło na golimumab w dawce 100 mg/msc. W związku z powyższym część pacjentów z grupy placebo faktycznie przyjmowała golimumab 50 mg/msc, a część pacjentów z grupy golimumab 50mg/msc przyjmowało wyższą dawkę leku – 100mg/msc.

Dla żadnego punktu końcowego oceniającego bezpieczeństwo stosowania nie została osiągnięta istotność statystyczna w związku z czym odstąpiono od prezentowania wyników bezpieczeństwa dla i oraz wykonywania

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania GOL50mg vs PLC na podstawie badania GO-REVEAL

Punkt końcowy	n/N (%)		RR (95% CI), p
	GOL50mg	PLC	
Ogółem	99/146 (68%)	67/113 (59%)	1,14 (0,95; 1,38), p=0,16

Poważne działania niepożądane	3/146 (2%)	7/113 (6%)	0,33 (0,09; 1,25), p=0,1
Poważne infekcje	1/146 (<1%)	4/113 (4%)	0,19 (0,02; 1,71), p=0,14
Reakcje w miejscu podania	4/146 (3%)	3/113 (3%)	1,03 (0,24; 4,52), p=0,97
Infekcje górnych dróg oddechowych	17/146 (12%)	7/113 (6%)	1,88 (0,81; 4,38), p=0,14
Zapalenie nosogardła	10/146 (7%)	5/113 (4%)	1,55 (0,54; 4,40), p=0,41
Ból głowy	7/146 (5%)	5/113 (7%)	0,68 (0,25; 1,81), p=0,44
Ból pleców	6/146 (4%)	5/113 (4%)	0,93 (0,29; 2,97), p=0,91
Biegunka	5/146 (3%)	4/113 (4%)	0,97 (0,27; 3,52), p=0,96
Nadciśnienie	10/146 (7%)	5/113 (4%)	1,55 (0,54; 4,40), p=0,41
Kaszel	7/146 (5%)	5/113 (4%)	1,08 (0,35; 3,32), p=0,89
Rumień w miejscu iniekcji	4/146 (3%)	2/113 (2%)	1,55 (0,29; 8,30), p=0,61
Nudności	4/146 (3%)	5/113 (4%)	0,62 (0,17; 2,25), p=0,47
Podwyższone stężenie ALAT	4/146 (3%)	4/113 (4%)	0,77 (0,20; 3,03), p=0,71
Znacząco podwyższone stężenie ALAT	3/146 (2%)	4/113 (4%)	1,16 (0,20; 6,83), p=0,87
Znacząco podwyższone stężenie ASPAT	2/146 (1%)	3/113 (3%)	0,52 (0,09; 3,04), p=0,46
Znacząco podwyższone stężenie bilirubiny	4/146 (3%)	2/113 (2%)	1,55 (0,29; 8,30), p=0,61
Przeciwciała przeciwko GOL	5/114 (4%)	-	-

Na podstawie wyników bezpieczeństwa pochodzących z badania GO-REVEAL można stwierdzić, iż golimumab jest względnie bezpieczną terapią, a najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były infekcje, przy czym niewiele z nich miało poważny charakter. Należy jednak mieć na uwadze, iż badanie GO-REVEAL nie było zaprojektowane pod ocenę bezpieczeństwa.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W dniu 13.06.2013 roku w Agencji przeprowadzono wyszukiwanie na stronach FDA, EMA i URPL w celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Simponi.

Na stronie FDA odnaleziono 2 komunikaty bezpieczeństwa. Pierwszy komunikat z maja 2009 roku zawierał informację o zwiększonym ryzyku występowania poważnych infekcji grzybiczych u pacjentów leczonych inhibitorami TNF- α , do których należy również produkt leczniczy Simponi. Drugi komunikat z września 2009 informował o zwiększonym ryzyku wystąpienia chłoniaka i innych nowotworów u dzieci i młodzieży, oraz występowania białaczki i nowych przypadków łuszczy u pacjentów leczonych inhibitorami TNF- α .

W kwietniu 2011 roku zamieszczono informację, iż FDA nadal otrzymuje doniesienia o występowaniu rzadkich nowotworów krwinek białych (tzw. chłoniak T-komórkowy wątrobowo- śledzionowy) głównie u młodzieży i młodych dorosłych leczonych z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

W sierpniu 2011 FDA poinformowało pracowników służby zdrowia o aktualizacji oznakowania bezpieczeństwa inhibitorów TNF, w tym Simponi. W części „BOXED WARNING” zamieszczono informację o ryzyku zakażenia dwoma patogenami bakteryjnymi, Legionellą oraz Listerią. Pacjenci leczeni inhibitorami TNF- α mają zwiększone ryzyko rozwoju ciężkich zakażeń wielonarządowych i wielomiejscowych wywołanych bakteriami, prątkami, grzybami, wirusami, pasożytami lub innymi oportunistycznymi patogenami, mogących prowadzić do hospitalizacji bądź zgonu. Przed rozpoczęciem terapii u pacjentów z przewlekłym lub nawracającym zakażeniem oraz u pacjentów będących w stanie mogącym predysponować do wystąpienia infekcji FDA zaleca rozważenie stosunku korzyści do ryzyka wynikających ze stosowania inhibitorów TNF- α

Ponadto odnaleziono informacje dotyczące zmian w oznakowaniu bezpieczeństwa produktu Simponi.

W listopadzie 2009 roku dokonano następujących zmian:

1. „BOXED WARNING. Malignancy”: U dzieci i młodzieży leczonych antagonistami TNF, do których należy Simponi, odnotowano występowanie chłoniaków i innych nowotworów, w tym niektórych śmiertelnych.
2. „WARNINGS and PRECAUTIONS. Malignancies”: Nowotwory złośliwe, niektóre śmiertelne, odnotowano wśród dzieci, młodzieży i młodych dorosłych, leczonych inhibitorami TNF (rozpoczęcie terapii \leq 18 lat), do których należy Simponi. Około połowę z nich stanowiły chłoniaki, w tym ziarnicze i niezziarnicze. Pozostałe przypadki stanowiły różne rodzaje nowotworów złośliwych, w tym rzadkich nowotworów, które są zazwyczaj związane z immunosupresją i nowotworów, które nie występują zwykle u dzieci i młodzieży. Nowotwory te wystąpiły po 30 miesiącach (mediana: zakres od 1 do 84 miesięcy) po

pierwszej dawce inhibitora TNF. Większość pacjentów otrzymywała jednocześnie inne leki immunosupresyjne. Przypadki te były zgłaszane po wprowadzeniu leku do obrotu i pochodzą z różnych źródeł, w tym rejestrów i zgłoszeń po wprowadzeniu leku na rynek.

3. „MEDICATION GUIDE. Cancer”:

- a) Odnotowano przypadki nietypowych nowotworów u dzieci i nastolatków biorących środki blokujące TNF.
- b) Dla dzieci i dorosłych przyjmujących inhibitory TNF, w tym Simponi, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia chłoniaka lub innych nowotworów.
- c) Osoby z chorobami zapalnymi, w tym reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, czy zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, zwłaszcza tych z bardzo aktywną chorobą, mogą być bardziej narażone na wystąpienie chłoniaka.

W listopadzie 2012 roku ogłoszono zmiany:

4. „ADVERSE REACTIONS. Postmarketing Experience”: sarkoidoza

5. DRUG INTERACTIONS. Biologic Products for RA, PsA, and/or AS”: Jednoczesne stosowanie produktu Simponi z lekami biologicznymi zatwierdzonymi w RZS, ŁZS lub ZZSK nie jest zalecane ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka zakażenia.

W kwietniu 2013 roku dokonano zmiany:

6. „WARNINGS and PRECAUTIONS. Malignancies”: Zaobserwowano występowanie czerniaka złośliwego u pacjentów leczonych inhibitorami TNF, w tym produktem Simponi. Zaobserwowano występowanie raka neuroendokrynnego skóry (Merkel cell carcinoma) u pacjentów leczonych inhibitorami TNF. Okresowe badanie skóry jest zalecane dla wszystkich pacjentów, zwłaszcza tych z czynnikami ryzyka raka skóry.

Na stronach **EMA** i **URPL** nie odnaleziono żadnych dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Simponi.

Wnioskodawca w analizie umieścił informację na temat 2 komunikatów dotyczących bezpieczeństwa (wrzesień oraz maj 2009) umieszczonych na stronie **FDA** dotyczących poważnych infekcji grzybiczych oraz chłoniaków i innych nowotworów u pacjentów leczonych inhibitorami TNF. Ponadto zamieszczono informację dotyczące bezpieczeństwa odnalezionego na stronie **EMA**. Na stronie **URPL** wnioskodawca nie odnalazł informacji dotyczących stosowania produktu Simponi.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania golimumabu w dawce 50 mg/msc w porównaniu [redacted]. Do analizy wnioskodawcy włączono [redacted] badań RCT, w tym jedno badanie porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania golimumabu (GO-REVEAL) i po [redacted]

[redacted] Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do poszczególnych badań była zbliżona. We wszystkich badaniach komparatorem względem inhibitorów TNF- α było placebo, ponieważ kryteria włączenia pozwalały na równoległe stosowanie metotreksatu podczas randomizacji zastosowano stratyfikację względem metotreksatu. W analizie wnioskodawcy badanie GO-REVEAL uzyskało ocenę 4 w skali Jadad z uwagi na brak opisu sposobu zaślepienia, w opinii Agencji zaślepienie zostało poprawnie opisane a badaniu została przyznana ocena 5. Badanie [redacted] w ocenie wnioskodawcy uzyskało 3 pkt w skali Jadad z uwagi na brak opisu sposobu randomizacji oraz sposobu zaślepienia, w opinii Agencji zabrakło jedynie opisu sposobu randomizacji a badaniu przyznano ocenę 4. Badania [redacted] oraz [redacted] i [redacted] zarówno w opinii wnioskodawcy jak i opinii Agencji uzyskały 4 pkt w skali Jadad.

Wnioskodawca dokonał zarówno jakościowej, jak i ilościowej syntezy wyników badań. [redacted]

Analizowano wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dla czasu obserwacji 12-14 tygodni, oraz 24 tygodnie. Wyniki porównania pośredniego po 24 tygodniach mają obniżoną wiarygodność z uwagi na zabieg cross-over przeprowadzony w badaniu GO-REVEAL w 16 tygodniu, brak wyników dla badania [redacted] (badanie zakładało 12 tyg. okres obserwacji), oraz brak wyników dla badania [redacted] (od 12 tygodnia rozpoczęto fazę open-label). Wprowadzone przez analityków Agencji korekty w ekstrakcji danych i syntezie wyników nie zmieniły wnioskowania.

Wyniki analizy danych z badania GO-REVEAL dla 14 tygodnia obserwacji wskazują na istotną poprawę wartości wszystkich wskaźników związanych z oceną stawów oraz oceną odpowiedzi skórnej w grupie

pacjentów z ŁZS stosujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu do pacjentów z grupy otrzymującej placebo. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie ACR20, ACR50 i ACR70 jest wyższe u osób z grupy golimumabu w dawce 50 mg w porównaniu do grupy placebo [RR odpowiednio 5,37 (3,60; 10,57), 17,41 (4,32; 70,62) i 11,61 (1,56; 86,58)]. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PsARC jest wyższe u osób zakwalifikowanych do grupy z golimumabem w porównaniu do grupy placebo [(RR: 3,45 (2,39; 4,99)]. Prawdopodobieństwo uzyskania PASI50 i PASI75 jest większe dla grupy osób, które otrzymując golimumab 50 mg [RR odpowiednio 6,20 (3,01; 12,76) i 15,94 (3,98; 63,83)]. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi mierzonej za pomocą EULAR również jest wyższe w grupie osób stosujących golimumab 50 mg [RR: 2,75 (1,94; 3,90)]. Prawdopodobieństwo uzyskania poprawy wyrażonej za pomocą DAS-28CRP i SF-36 PCS jest wyższe w grupie golimumabu 50 mg w porównaniu do grupy placebo [(MD odpowiednio -1,20 (-1,44; -0,96), 5,90 (3,88; 7,92)]. Wszystkie wyżej opisane wyniki były istotne statystycznie.

Wyniki analizy dla 24 tygodnia są zbliżone do wyników uzyskanych w 14 tygodniu, co świadczy o podtrzymaniu uzyskanych efektów. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie ACR20, ACR50 i ACR70 jest wyższe u osób z grupy golimumabu w dawce 50 mg w porównaniu do grupy placebo [RR odpowiednio 4,20 (2,51; 7,03), 6,06 (2,69; 13,68) i 19,35 (2,66; 140,65)]. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PsARC jest wyższe u osób zakwalifikowanych do grupy z golimumabem w porównaniu do grupy placebo [(RR: 2,39 (1,76; 3,25)]. Prawdopodobieństwo uzyskania PASI50 i PASI75 jest większe dla grupy osób, które otrzymując golimumab 50 mg [RR odpowiednio 9,18 (4,23; 19,93) i 40,79 (5,78; 287,91)]. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi mierzonej za pomocą EULAR również jest wyższe w grupie osób stosujących golimumab 50 mg [RR: 2,69 (1,90; 3,83)]. Prawdopodobieństwo uzyskania poprawy mierzonej za pomocą HAQ jest wyższe w grupie golimumabu 50 mg w porównaniu do grupy placebo [(MD: 0,34 (0,21; 0,47)].

W przeprowadzonym [redacted] nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skuteczności golimumabu w porównaniu do [redacted]. Założenie braku istotnych klinicznie różnic w skuteczności ocenianych inhibitorów TNF α było podstawą dla przeprowadzenia [redacted]

Na podstawie wyników oceny bezpieczeństwa pochodzących z badania GO-REVEAL można stwierdzić, iż golimumab jest względnie bezpieczną terapią, a najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi są infekcje, przy czym infekcje o charakterze poważnym występują rzadko. Zgodnie z ChPL, najczęściej raportowanym działaniem niepożądanym w kontrolowanych badaniach obserwowane w badaniach klinicznych i zgłaszanych w okresie po wprowadzeniu golimumabu do obrotu na całym świecie, była infekcja górnych dróg oddechowych. Do najcięższych działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania produktu Simponi należą ciężkie infekcje (w tym posocznica, zapalenie płuc, gruźlica, inwazyjne infekcje grzybicze i infekcje oportunistyczne), choroby demielinizacyjne, chłoniak, wznowa HBV, zastoinowa niewydolność serca, choroby autoimmunologiczne (zespół toczniopodobny) i reakcje hematologiczne. W wyniku wyszukiwania na stronach FDA, EMA i URPL dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Simponi, odnaleziono informacje o powiązanych ze stosowaniem leku możliwym występowaniem: chłoniaków i innych nowotworów, nowych przypadków łuszczycy, zakażenia Legionellą oraz Listerią.

Wnioski autorów odnalezionych przeglądów systematycznych są dosyć spójne – golimumab jest skuteczniejszy od placebo w ocenianym wskazaniu oraz porównywalnie skuteczny do stosowanych dotychczas inhibitorów TNF- α . Jedynie w publikacji Yang 2012 stwierdzono różnice w efektywności, mierzonej za pomocą istotnych klinicznie punktów końcowych, pomiędzy poszczególnymi inhibitorami TNF- α . Należy mieć jednak na uwadze, że wnioski te zostały wysnute na podstawie wykonanego porównania pośredniego, którego wyniki obarczone są większą niepewnością.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W wyniku przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych w bazach MEDLINE, Embase oraz The Cochrane Library dotyczących stosowania golimumabu w ŁZS, odnaleziono dwie analizy ekonomiczne.

Publikacje Yang 2012 i Yang 2011 prezentują wyniki weryfikacji przez ERG NICE analiz przedłożonych przez podmiot odpowiedzialny w procedurze STA (ang. *Single Technology Appraisal*). Natomiast publikacja Cummins 2011 zawiera wyniki przedstawione przez wnioskodawcę. W związku z powyższym założenia analiz są jednakowe, różnice dotyczą natomiast metod obliczeniowych. Przy interpretacji wyników należy

mieć na uwadze, że wybrany komparator (opieka paliatywna) nie jest najlepszą możliwą alternatywą w związku z czym nie spełnia wymogów NICE dla komparatora względem którego określany powinien być ICER.

Weryfikację po stronie Agencji przeprowadzono w dniu 13 maja 2013 r. z wykorzystaniem trzech głównych baz informacji medycznej (PubMed, EMBASE, Cochrane) oraz CRD, a także w wyniku wyszukiwania niesystematycznego. W wyniku wyszukiwania własnego nie zidentyfikowano żadnych dodatkowych analiz ekonomicznych.

Tabela 21. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
<p>Yang 2012/ Yang 2011 Uwzględnione w AKL wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> Wyniki pochodzą z analizy weryfikacyjnej przeprowadzonej przez ERG (NICE)</p>	Anglia i Walia	Golimumab/ Adalimumab/ Etanercept/ Infliksimab vs leczenie paliatywne	<p>Analiza użyteczności kosztów. <u>Perspektywa:</u> płatnika <u>Źródło danych o skuteczności:</u> badanie GO-REVEAL <u>Źródła danych o użyteczności:</u> GO-REVEAL (posłużono się algorytmem do wyliczenia użyteczności na podstawie uzyskanych wyników HAQ i PASI) <u>Uwzględnione koszty:</u> koszt leku, koszt podania leku, koszt monitorowania <u>Źródła danych kosztowych:</u> piśmiennictwo, koszty referencyjne w NHS <u>Horyzont czasowy:</u> 40 lat <u>Dyskontowanie:</u> 3,5% dla kosztów i efektów <u>Próg opłacalności:</u> £30 000</p>	<p>GOL vs opieka paliatywna, ICER: 19,993 £/QALY ETA vs opieka paliatywna, ICER ~17 177 £/QALY; jest to terapia dominująca nad golimumabem, adalimumabem i infliksimabem. Przeprowadzona dodatkowo analiza wrażliwości nie zmieniła tego wniosku. Przy założeniu jednakowej efektywności klinicznej stosowania inhibitorów TNF-α ICER dla każdego porównania anty TNF-α vs opieka paliatywna wynosiłyby: ~15 000£/QALY</p>
<p>Cummins 2011 Uwzględnione w AKL wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> bd</p>	Wielka Brytania	Golimumab/ Adalimumab/ Etanercept/ Infliksimab vs leczenie paliatywne	<p>Analiza użyteczności kosztów. <u>Perspektywa:</u> płatnika <u>Źródło danych o skuteczności:</u> badanie skuteczności dla anty TNF-α <u>Źródła danych o użyteczności:</u> posłużono się algorytmem do wyliczenia użyteczności na podstawie uzyskanych wyników HAQ i PASI z badań dla anty TNF-α <u>Uwzględnione koszty:</u> koszt leku, koszt podania leku, koszt monitorowania <u>Źródła danych kosztowych:</u> piśmiennictwo, koszty referencyjne w NHS <u>Horyzont czasowy:</u> 40 lat <u>Dyskontowanie:</u> 3,5% dla kosztów i efektów <u>Próg opłacalności:</u> £30 000</p>	<p>GOL vs opieka paliatywna, ICER: 16 811 £/QALY; w podgrupie pacjentów z ewidentną łuszczycą, ICER: 16 245 £/QALY;</p>

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej było porównanie zastosowania golimumabu oraz [redacted] w terapii chorych na ciężką, aktywną postać łuszczycowego zapalenia stawów.

Technika analityczna

W celu oceny opłacalności stosowania produktu Simponi przeprowadzono [redacted].

Porównywane interwencje

- Golimumab w dawce 50 mg/msc

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Ze względu na finansowanie w ramach programu lekowego brak jest współpłacenia pacjenta w związku z czym perspektywa wspólna płatnika publicznego oraz pacjenta jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

Dyskontowanie

Koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane ze stosowaniem golimumabu, na które składają się koszty:

- zakup leków (golimumab,
- podanie leków,
- kwalifikacja do programu lekowego,
- monitorowanie leczenia w programie lekowym.

Koszty leczenia działań niepożądanych nie zostały uwzględnione z uwagi na porównywalny do placebo profil bezpieczeństwa inhibitorów TNF- α .

Tabela 22 Źródła danych kosztowych

Dane	Źródło
Leki	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych ¹³
Koszty podania leków	Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe). ¹⁴
Koszty kwalifikacji do programu lekowego	Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe). ¹⁵
Koszty monitorowania leczenia w programie lekowym	Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe). ¹⁶

¹³ OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 24 kwietnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 r.

¹⁴ Załącznik nr 1k do zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 roku

¹⁵ j.w.

¹⁶ Załącznik nr 11 (katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych) do zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 roku.

Program lekowy dla golimumabu jeżeli zostanie wprowadzony to prawdopodobnie nastąpi to w roku 2014 w związku z czym ceny leków obliczono z wykorzystaniem marży obowiązującej od 2014 roku tj. 5%.

Tabela 23 Cena jednostkowa golimumabu 50 mg

Lek	Dawka na podanie [mg]	Cena hurtowa za mg [PLN]	Koszt pojedynczej dawki [PLN]
Golimumab	50,0	89,74	4486,69
			1048,95
			2181,82

Tabela 24 Sposób dawkowania i podanie ocenianych leków w oparciu o ChPL oraz zapisy istniejących programów lekowych dla ŁZS i

Parametr	Golimumab		Adalimumab
Dawka jednorazowa	50 mg		40 mg
Odstępy pomiędzy dawkami	1 raz w miesiącu		co 2
Sposób podania	podskórnie		podskórnie

Tabela 25 Koszty procedur z katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe).

Kod procedury	Nazwa procedury	Liczba punktów NFZ	Cena za 1 punkt [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	52,00	104,00
5.08.07.0000006	Kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych	6,25		325,00
5.08.08.0000044	Diagnostyka w programie leczenia łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym	14,4		748,80

Efekty zdrowotne

Efekty zdrowotne zostały przyjęte na podstawie wyników badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego. W wyborze odpowiednich punktów końcowych brano pod uwagę zapisy programu lekowego, tj. elementów oceny odpowiedzi na leczenie.

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące efekty zdrowotne porównywanych interwencji:

[Redacted text]

Jakość życia

[Redacted text]

Tabela 26 Parametry wykorzystane w obliczaniu użyteczności stanu zdrowia

Parametr		Źródło

Model

[Redacted text block]

Tabela 27. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
Dawkowanie leków		
golimumab	50 mg/ msc	ChPL
[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	
Charakterystyka populacji		
Wiek pacjenta	45 lat	Przyjęte arbitralnie
Dane kliniczne		
Prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu braku odpowiedzi	[Redacted]	[Redacted]

Prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby – [redacted]	[redacted]	[redacted]
Prawdopodobieństwo przerwania leczenia z przyczyn innych (działania niepożądane, nietolerancja leczenia)	[redacted]	[redacted]
Prawdopodobieństwo zgonu	[redacted]	[redacted]
Koszt leków (dawka)		
golimumab	[redacted]	Wniosek refundacyjny, przyjęto marżę dla 2014 roku, tj. 5%
[redacted]	[redacted]	Obwieszczenie MZ z dnia 24.06.2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków
[redacted]	[redacted]	
Koszt podania leku		
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (kod procedury: 5.08.07.0000004)	2*x 52** PLN=104 PLN	Załącznik 1k do zarządzenia Prezesa NFZ nr 27/2012/DGL z dnia 10 maja 2012 r.; Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne [lekowe]].
Koszt włączenia do programu		
Kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych (kod procedury: 5.08.07.0000006)	6,25*x 52 PLN**=325 PLN	Załącznik 1k do zarządzenia Prezesa NFZ nr 27/2012/DGL z dnia 10 maja 2012 r.; Katalog świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne [lekowe]].
Koszt monitorowania skuteczności leczenia		
Diagnostyka w programie leczenia łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (kod procedury: 05.08.08.0000042)	14,4*x 52 PLN**=748,80 PLN	Załącznikiem 11 (Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych) do zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r

* wycena punktowa; **wartość za 1 punkt

Analiza wrażliwości

Tabela 28. Scenariusze analizy wrażliwości.

Scenariusz	Opis	Testowana zmienna
A1	Średni wiek pacjentów włączanych do programu (zakres zmienności zbliżony do rozkładu wieku w populacji zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT)	Wiek pacjenta 35 lat
A2		Wiek pacjenta 55 lat
B1	Odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie po 3 miesiącach terapii z powodu braku skuteczności	[redacted]
B2		[redacted]
B3		[redacted]
C1	Odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie po 6 miesiącach terapii z	[redacted]

C2	powodu uzyskania remisji	[redacted]
C3		[redacted]
D	Prawdopodobieństwo zgonu w populacji z ŁZS	ryzyko zgonu w populacji z ŁZS takie same jak w populacji ogólnej
E1	[redacted]	[redacted]
E2	[redacted]	[redacted]
F	[redacted]	[redacted]

Ograniczenia według wnioskodawcy

[redacted]

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 29. 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?	NIE	[redacted]
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?		
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	Ponieważ wniosek dotyczy finansowania golimumabu w ramach programu lewkowego to pacjent nie będzie ponosił bezpośrednich kosztów medycznych. W związku z powyższym perspektywa płatnika publicznego będzie tożsama z perspektywą wspólną.
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i	TAK	

opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?		
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	NIE	Analiza ekonomiczna została przeprowadzona [redacted] [redacted] autorzy nie podali uzasadnienia dla tego założenia. Wydaje się jednak, że [redacted] [redacted] pozwala na wykazanie różnic w kosztach stosowania poszczególnych inhibitorów TNF- α .
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	NIE	Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, ponieważ założono że częstość ich występowania jest jednakowa w przypadku inhibitorów TNF- α i placebo. Należy jednak zauważyć, że w modelu brano pod uwagę prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu występowania działań niepożądanych (określone jako prawdopodobieństwo przerwania leczenia z innych przyczyn).
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	nd	Nie przeprowadzono przeglądu systematycznego dla użyteczności stanów zdrowia, ponieważ [redacted] [redacted]
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	nd	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	NIE	

* - 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 AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach analizy weryfikacyjnej przeprowadzono ocenę konstrukcji modelu wykorzystanego do obliczeń w analizie ekonomicznej. Wykonano walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie wartości zerowych do modelu i uzyskiwanie oczekiwanych wyników symulacji. Sprawdzone wartości wejściowe wprowadzone do modelu z wartościami przedstawionymi w dokumencie analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Oceniono również poprawność założeń oraz poprawność wykorzystanych danych kosztowych i danych dla efektów klinicznych.

Konstrukcja modelu oraz przyjęte założenia zostały uznane za prawidłowe. Dane wejściowe wprowadzone do modelu były zgodne z danymi przedstawionymi w dokumencie analizy. Stwierdzono natomiast nieprawidłowości w ekstrakcji danych z badania klinicznego GO-REVEAL dla punktu końcowego [redacted] co następnie przełożyło się na nieprawidłowy wynik dla prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi [redacted] w 12-14 tygodniu po rozpoczęciu terapii. Stwierdzono również niewielkie różnice w wynikach dla odpowiedzi [redacted], co miało związek z koniecznością odczytywania wyników w badaniu GO-REVEAL z wykresu. Ponadto, pewne wątpliwości budziło założenie dotyczące liczby dawek oraz momentu przeprowadzania oceny odpowiedzi na leczenie i remisji choroby w przypadku [redacted] oraz [redacted], tj. liczby dawek po której odpowiedź i remisja są oceniane. Zgodnie z zapisami ChPL-u dla Simponi, lek ten powinien być podawany „raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca”. W związku z powyższym wnioskodawca określił roczną liczbę dawek golimumabu na 12 co wiązało się z nierównomiernym rozłożeniem dawek w modelu, co 4 lub co 5 tygodni. Natomiast w badaniu GO-REVEAL, jedynym zidentyfikowanym badaniu RCT oceniającym skuteczność golimumabu w leczeniu ŁZS, dawkowanie golimumabu zostało przyjęte jako 50 mg/ 4 tyg. Przyjęcie tego wariantu w analizie ekonomicznej wymagałoby podania 13 dawek w przyjętym horyzoncie czasowym analizy i skutkowałoby zwiększeniem kosztów terapii golimumabem. Wariant zakładający podanie 13 dawek golimumabu uwzględniono jako wariant analizy wrażliwości w obliczeniach własnych Agencji. Zgodnie z zapisami programów lekowych dla leczenia ŁZS o przebiegu agresywnym ocena odpowiedzi na leczenie inhibitorami TNF- α została ustalona na 12 tydzień, czyli przed [redacted] dawką dla GOL i analogicznie powinna być to [redacted] dawka dla [redacted] i [redacted] dawka dla [redacted]. Wnioskodawca założył jednak, że odpowiedź na leczenie [redacted] będzie oceniana przed [redacted] dawką, co miało wpływ na zwiększenie średnich

rocznych kosztów [redacted]. W przypadku oceny uzyskania odpowiedzi [redacted] rozumianej jako remisja, w 24 tygodniu od rozpoczęcia leczenia przeprowadzenie oceny dla golimumabu przyjęto przed [redacted] dawką i analogicznie dla [redacted] powinna to być [redacted] dawka a dla [redacted] dawka, jednak autorzy analizy przyjęli odpowiednio [redacted] dawkę. Zmiany te powodowały zwiększenie kosztów stosowania [redacted].

Model nie przewiduje [redacted], tak jak to zostało opisane w programie lekowym, tj. co 12 tygodni. Można jednak przyjąć, iż, przy założeniu zbliżonej skuteczności leków, jest to podejście konserwatywne, gdyż zawiąza roczne koszty wszystkich leków poprzez założenie kontynuowania terapii niezależnie od efektów.

W związku z powyższymi rozbieżnościami wyniki umieszczone w analizie wnioskodawcy oraz obliczenia własne Agencji przedstawiono oddzielnie.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[redacted] koszty całkowite leczenia ŁZS golimumabem zostały w analizie wnioskodawcy oszacowane na poziomie [redacted] i były niższe o odpowiednio [redacted] i [redacted] od terapii [redacted].

Tabela 30. Zestawienie kosztów dla porównania GOL z [redacted]

Kategoria kosztów	GOL	[redacted]	ETA
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (= perspektywa wspólna).			
Koszt leku [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt podania leku [PLN]	818,78	[redacted]	[redacted]
Koszt monitorowania [PLN]	748,80	[redacted]	[redacted]
Koszt włączenia [PLN]	325,00	[redacted]	[redacted]
Koszty łączne	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 31. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Parametr	[redacted]	ETA
Koszty inkrementalne vs GOL		
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (=perspektywa wspólna)		
Koszt leku [PLN]	[redacted]	[redacted]
Koszt podania leku [PLN]	[redacted]	[redacted]
Koszt monitorowania [PLN]	[redacted]	[redacted]
Koszt włączenia [PLN]	[redacted]	[redacted]
Koszty łączne	[redacted]	[redacted]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Analiza progowa przeprowadzona przez wnioskodawcę wykazała, że koszty terapii golimumabem zrównają się z kosztami terapii [redacted] przy cenie zbytu netto równej odpowiednio [redacted].

Ponieważ analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad porównywanymi technologiami medycznymi, zgodnie z ustawą refundacyjną i rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy, wnioskodawca powinien przedstawić oszacowania CUR lub CER dla każdej technologii oraz kalkulacje ceny leku, przy której koszt stosowania leku wnioskowanego jest nie wyższy niż koszt technologii finansowanej ze środków publicznych o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów do kosztów.

Wnioskodawca oszacował [redacted] dla golimumabu, [redacted] i [redacted] z założeniem że efekt zdrowotny, wyrażony w [redacted]

Podstawowym zastrzeżeniem co do sposobu wyliczenia [redacted] dla wszystkich inhibitorów TNF- α ocenianych w analizie [redacted]

[redacted] Ponadto nie wykonano przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z ŁZS.

Tabela 32. Oszacowane wartości CUR w analizie wnioskodawcy w 24 tyg. horyzoncie czasowym

	GOL	[redacted]	ETA
Koszty [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Oszacowane wartości [redacted] [Tabela 32] charakteryzują się ograniczoną wiarygodnością z uwagi na w/w zastrzeżenia co do w metodologii ich liczenia.

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Terapia golimumabem okazała się [redacted] zarówno w jedno- jak i wieloczynnikowej analizie wrażliwości. Spośród testowanych zmiennych w analizie jednoczynnikowej w najmniejszym stopniu na wyniki wpływało założenie [redacted]

[redacted] Na podstawie wyników analizy jednoczynnikowej zdefiniowano minimalny i maksymalny scenariusz analizy wrażliwości, wyniki obydwu scenariuszy nie zmieniają wnioskowania.

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na zastrzeżenia co do prawidłowości niektórych wartości wejściowych do modelu oraz poprawności niektórych założeń (patrz rozdział 4.4.) zdecydowano się wykonać obliczenia własne, wykorzystując przy tym arkusz kalkulacyjny Excel z modelem dostarczonym przez wnioskodawcę. W modelu skorygowano wartości wejściowe dla [redacted] [Tabela 34], oraz [redacted]

Tabela 33. Wartości [redacted] wykorzystane do obliczenia prawdopodobieństw wykorzystanych w obliczeniach własnych

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		OR (95% CI), p
		anty-TNF- α	PLC	
[redacted]	[redacted]	94/151 (62%)	42/162 (26%)	4,71 (2,91; 7,63)
[redacted]	[redacted]	26/51 (51%)	12/49 (49%)	3,21 (1,37; 7,52)

	GO-REVEAL	107/146 (73%)	24/113 (21%)	10,17 (5,69; 18,19)
		26/30 (87%)	7/30 (23%)	21,36 (5,53; 82,43)
		73/101 (72%)	32/104 (31%)	5,87 (3,21; 10,72)
Wyniki metaanalizy				6,43 (3,98; 10,39), p<0,00001
	ADEPT	35/151 (23%)	2/162 (1%)	24,14 (5,69; 102,37)
	GO-REVEAL	27/146 (18,6%)	1/113(0,7%)	25,41 (3,40; 190,14)
	Mease 2004	9/101 (9%)	2/104 (2%)	4,99 (1,05; 23,69)
Wyniki metaanalizy				16,23 (6,48; 40,60), p<0,00001

Tabela 34. Wartości prawdopodobieństw wystąpienia [redacted] wykorzystane w obliczeniach własnych

	Lek	OR (95% CI)	Placebo (n/N)	Szansa odpowiedzi (95% CI)	Prawdopodobieństwo odpowiedzi (95% CI)
	Inhibitory TNF-α	6,43 (3,98; 10,39)	-	1,640 (1,015; 2,650)*	0,621 (0,504; 0,726) Prawdopodobieństwo braku odpowiedzi: 0,379
	Placebo	-	117/458	0,255	0,343
	Inhibitory TNF-α	16,23 (6,48; 40,60)	-	0,211 (0,084; 0,528)**	0,174 (0,077; 0,345)
	Placebo	-	5/379	0,013	0,013

*ORx0,255; **ORx0,013

Tabela 35. Liczba dawek, po których przeprowadzono ocenę odpowiedzi i remisji, wykorzystanych w obliczeniach własnych

Parametr	GOL	[redacted]	[redacted]
Dawka przed którą następuje ocena odpowiedzi	1	1	1
Dawka przed którą następuje ocena remisji	1	1	1

Uzyskane wyniki nie zmieniają wnioskowania, w dalszym ciągu golimumab pozostaje [redacted]

Tabela 36. Koszty związane ze stosowaniem terapii GOL, [redacted]

Kategoria kosztów	GOL	[redacted]	ETA
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (= perspektywa wspólna).			
Koszt leku [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt podania leku [PLN]	767,66	[redacted]	[redacted]
Koszt monitorowania [PLN]	748,80	[redacted]	[redacted]
Koszt włączenia [PLN]	325,00	[redacted]	[redacted]
Koszty łączne	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne vs GOL			
Koszt leku [PLN]	-	[redacted]	[redacted]
Koszt podania leku [PLN]	-	[redacted]	[redacted]
Koszty łączne [PLN]	-	[redacted]	[redacted]

Zdecydowano również o przeprowadzeniu dotodokowego wariantu analizy wrażliwości, w którym testowano wpływ podania 13 dawek golimumabu w horyzoncie czasowym analizy, przy czym zachowano zmienione parametry wykorzystane w wyżej opisanych obliczeniach własnych. Podanie [redacted] dawek wiąże się ze zmianą

założeń co do częstości dawkowania leku, w tym wypadku wykorzystano dawkowanie (50mg /4 tyg.) zgodne z tym stosowanym w badaniu GO-REVEAL. Wyniki badania GO-REVEAL posłużyły do przeprowadzenia analizy klinicznej na podstawie której stwierdzono brak istotnych klinicznie różnic w skuteczności ocenianych inhibitorów TNF- α oraz o przeprowadzeniu analizy minimalizacji kosztów w ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Uzyskane wyniki w tym wypadku zmieniają wnioskowanie, przy założeniu podania [redacted] dawek w horyzoncie czasowym analizy, golimumab jest [redacted]

Tabela 37. Analiza wrażliwości, obliczenia własne: koszty związane ze stosowaniem terapii GOL, [redacted]

Kategoria kosztów	GOL	[redacted]	ETA
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (= perspektywa wspólna).			
Koszt leku [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt podania leku [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt monitorowania [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt włączenia [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty łączne	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne vs GOL			
Koszt leku [PLN]	-	[redacted]	[redacted]
Koszt podania leku [PLN]	-	[redacted]	[redacted]
Koszty łączne [PLN]	-	[redacted]	[redacted]

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Przedmiotem analizy wnioskodawcy było porównanie kosztów związanych z zastosowaniem golimumabu, [redacted] w terapii dorosłych chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym.

Ze względu na stwierdzenie w AKL [redacted]. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, która jest w tym wypadku tożsama z perspektywą wspólną, w rocznym horyzoncie czasowym i z uwzględnieniem bezpośrednich kosztów medycznych.

Całkowite roczne koszty leczenia golimumabem oszacowane w analizie wnioskodawcy wyniosły [redacted]

[redacted] Oszacowana cena zbytu netto przy której koszty stosowania produktu leczniczego Simponi zrównają się z kosztami stosowania komparatorów wyniosła [redacted]

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza wrażliwości, zarówno jedno- jak i wielokierunkowa, wykazała że terapia ŁZS z wykorzystaniem golimumabu w każdym z przyjętych wariantów była tańsza od terapii [redacted]

Z uwagi na stwierdzone w trakcie weryfikacji nieprawidłowości w ekstrakcji danych oraz przyjętych założeniach analizy wnioskodawcy, zdecydowano o przeprowadzeniu obliczeń własnych. Uzyskane wyniki nie zmieniły wnioskowania, jedynym wariantem, w którym stosowanie golimumabu okazało się [redacted] był wariant analizy wrażliwości zakładający dawkowanie zgodne z tym z badania GO-REVEAL, tj. co 4 tygodnie.

Z informacji zawartych w odnalezionych analiz ekonomicznych wynika, że oceniane inhibitory TNF- α charakteryzują się zbliżoną efektywnością kosztową. Dodatkową korzyścią dla pacjenta związaną ze stosowaniem golimumabu jest przyjmowanie leku raz w miesiącu a nie [redacted]

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżetu jest ocena wpływu finansowania golimumabu, stosowanego w terapii dorosłych z aktywną i postępującą postacią ŁZS, na system opieki zdrowotnej.

Populacja

Na potrzeby modelu przyjęto założenie, że standardowy pacjent kwalifikowany do programu lekowego jest w wieku 45 lat, a 50% pacjentów stanowią kobiety.

Liczebność populacji szacowano na podstawie danych o liczbie pacjentów leczonych w ramach programów lekowych finansowanych przez NFZ, przedstawionych w protokołach z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych (04.2012 – 05.2013)¹⁷. Szacowny udział pacjentów z ŁZS w grupie pacjentów z chorobami reumatologicznymi wyniósł [redacted]

Przeanalizowano liczby włączanych do PL dla ŁZS, na poszczególnych posiedzeniach Zespołu, nowych pacjentów oraz zmieniających terapię i wyciągnięto medianę oraz wartości dla [redacted] pacjentów, dla których co miesiąc wybierana jest terapia biologiczna. [redacted]

[redacted] Wielkość populacji leczonej w momencie rozpoczęcia analizy została oszacowana na poziomie [redacted] liczba ta będzie wzrastać w każdym miesiącu aż [redacted] Analizę objęto [redacted]

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. NFZ.

Horyzont czasowy

Kluczowe założenia

Scenariusz obecny: przedstawiono koszty prowadzenia programów lekowych przy braku finansowania golimumabu w ramach programu lekowego.

Scenariusz nowy: uwzględniający finansowanie golimumabu w ramach programu lekowego, przedstawiono wariant najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny. Poszczególne warianty scenariusza uwzględniają zmienność parametrów o największej niepewności dla wyników – parametry kliniczne, liczebność populacji docelowej, docelowy udział w rynku poszczególnych inhibitorów TNF- α .

Efekty zdrowotne oraz liczebność populacji dla poszczególnych wariantów są jednakowe w scenariuszu aktualnym i nowym, zmienia się jedynie udział w rynku poszczególnych anty TNF- α .

Z analizy wyłączono rynek zarezerwowany dla infliksimabu z uwagi na jego stopniowo malejący udział oraz fakt, że jako jedyny inhibitor TNF- α podawany jest w iniekcji dożylniej a jego dawka zależna jest od masy ciała.

Tabela 38. Założenia dla wariantów scenariuszy: podstawowego, minimalnego i maksymalnego

Parametr		Scenariusz minimalny	Scenariusz podstawowy	Scenariusz maksymalny	Uwagi
Efekty zdrowotne	Prawdopodobieństwo braku odpowiedzi [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	Prawdopodobieństwo odpowiedzi [redacted] (niska aktywność choroby) w 24 tyg.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	Prawdopodobieństwo przerwania leczenia z innych przyczyn (działania niepożądane, nietolerancja),	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Prawdopodobieństwo zgonu	[redacted]	[redacted]	1	

¹⁷ <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=18&artnr=4477>

		(względem populacji ogólnej)			
populacja	wiek	55 lat	45 lat	35 lat	Założenie arbitralne
	miesięczna liczba włączanych do programu lekowego dla ŁZS	■	■	■	Pacjenci kwalifikowani do PL w horyzoncie analizy
	Liczba leczonych w programie lekowym dla ŁZS – przyrost miesięczny	■	■	8	
Struktura rynku (scenariusz obecny)	GOL	■			
	■	■			
	■	■			
	■	■			
Struktura rynku (scenariusz nowy)	GOL	■	■	■	
	■	■	■	■	
	■	■	■	■	
	■	■			Określone na podstawie historycznych danych sprzedażowych

Koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z zakupem leków, podaniem leków, kwalifikacją do programu lekowego oraz monitorowaniem leczenia w programie lekowym. Ze względu na porównywalny do placebo profil bezpieczeństwa terapii inhibitorami TNF-alfa, koszty leczenia działań niepożądanych nie były przedmiotem analizy.

Tabela 39 Cena jednostkowa golimumabu 50 mg,

Lek	Dawka na podanie [mg]	Cena hurtowa za mg [PLN]	Koszt pojedynczej dawki [PLN]
Golimumab	50,0	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■

Tabela 40 Koszty procedur z katalogu świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy zdrowotne (lekowe).

Kod procedury	Nazwa procedury	Liczba punktów NFZ	Cena za 1 punkt [PLN]	Koszt świadczenia [PLN]
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	52,00	104,00
5.08.07.0000006	Kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego w chorobach reumatycznych	6,25		325,00
5.08.08.0000044	Diagnostyka w programie leczenia łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym	14,4		748,80

Ograniczenia według wnioskodawcy

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 41. 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?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	<p>Wartości zmian udziału w rynku dla ADA, ETA i GOL zostały przyjęte arbitralnie.</p> <p>Udział IFX w rynku anty TNF-α określono na podstawie historycznych, obecnie niedostępnych danych, których nie można zweryfikować. Dodatkowo należy zaznaczyć, że dane te dotyczyły rynku anty TNF-α we wskazaniu RZS, gdzie oprócz IFX, ETA i ADA stosowany jest również RTX. Ponadto z danych przekazanych przez NFZ wynika, że udział IFX jest owszem mniejszy od udziału ADA i ETA, ale nie malejący. Brakuje założenia o możliwości przejęcia przez GOL rynku IFX.</p> <p>Zgodnie z przekazanymi przez NFZ danymi ADA leczonych jest blisko 75% pacjentów, a jego udział w rynku jest blisko 3-krotnie większy niż ETA. Natomiast Autorzy analizy arbitralnie założyli, że udział ADA i ETA w rynku jest równy.</p>
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	?	<p>Każdy z obecnie refundowanych inhibitorów TNF-α w leczeniu ŁZS jest w oddzielnej grupie limitowej, w przypadku golimumabu wniosek również dotyczy utworzenia odrębnej grupy limitowej.</p> <p>Zgodnie z art. 15 ustawy o refundacji do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania. Warunek ten jest spełniony w przypadku wnioskowanego wskazania, jednakże leki te mogą być stosowane także w innych wskazaniach, w przypadku których nie zawsze zachodzi podobna porównywalność efektywności klinicznej.</p>

Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	
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?	NIE	

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Dokument analizy wpływu na budżet nie zawiera informacji o liczebności poszczególnych populacji, wartości zaprezentowane w tabeli poniżej zostały odczytane z modelu wnioskodawcy.

Przyjęte założenia dla oszacowania liczebności populacji są prawidłowe, jednak uzyskane w analizie wnioskodawcy wartości liczebności populacji są zaniżone względem danych przekazanych przez NFZ. Roczna kwalifikacja do programu lekowego wg szacunków wnioskodawcy wyniesie [redacted]. Natomiast zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ roczna liczba nowokwalifikowanych do programu lekowego w roku 2012 wyniosła 497 osób, a w I kwartale 2013 roku 84 osoby. Jednakże przy założeniu niższych kosztów terapii golimumabem, większa liczba pacjentów podejmujących lub przechodzących na tę terapię, oznacza większe oszczędności dla płatnika publicznego.

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	Rok 1: [redacted] (I 2014); [redacted] (XII 2014) Rok 2: [redacted] (I 2015); [redacted] (XII 2014)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	W tym liczba pacjentów rozpoczynających lub zmieniających terapię: Rok 1: [redacted] Rok 2: [redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok 1: 0 Rok 2: 0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Liczba pacjentów rozpoczynających lub zmieniających terapię na GOL: Rok 1: [redacted] Rok 2: [redacted]

W przedstawionych poniżej tabelach zestawiono wyniki oszacowań BIA wnioskodawcy dla scenariusza istniejącego oraz nowego w wariantie podstawowym, oraz koszty inkrementalne dla wariantu podstawowego i wariantów skrajnych. Oszacowania kosztów w poszczególnych scenariuszach oparto na wynikach oszacowania liczebności pacjentów.



Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący (PLN) – wariant podstawowy

Kategoria kosztów	GOL		[REDACTED]		ETA	
	2014	2015	2014	2015	2014	2015
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (=perspektywa wspólna)						
Koszt leku [PLN]	0	0	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt podania [PLN]	0	0	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt monitorowania [PLN]	0	0	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt kwalifikacji [PLN]	0	0	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ŁĄCZNIE [PLN]	0	0	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy – wariant podstawowy

Kategoria kosztów	GOL		[REDACTED]		ETA	
	2014	2015	2014	2015	2014	2015
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (=perspektywa wspólna)						
Koszt leku [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt podania [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt monitorowania [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt kwalifikacji [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ŁĄCZNIE [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy

Kategoria kosztów	GOL		[REDACTED]		ETA	
	2014	2015	2014	2015	2014	2015
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych(=perspektywa wspólna)						
Koszt leku [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt podania [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt monitorowania [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt kwalifikacji [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ŁĄCZNIE [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wynik BIA dla 1 roku	[REDACTED]					
Wynik BIA dla 2 roku	[REDACTED]					

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne

Kategoria kosztów	GOL		[REDACTED]		ETA	
	2014	2015	2014	2015	2014	2015
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (=perspektywa wspólna)						
Koszt leku [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	-572 493
Koszt podania [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	-56 761
Koszt monitorowania [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	-16 289
Koszt kwalifikacji [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	-5
ŁĄCZNIE [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	-651 173
Wynik BIA dla 1 roku	-26 077 PLN					
Wynik BIA dla 2 roku	-81 798 PLN					

Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych(=perspektywa wspólna)						
W. MAKSYMALNY	Koszt leku [PLN]					
	Koszt podania [PLN]					
	Koszt monitorowania [PLN]					
	Koszt kwalif kacji [PLN]					
	ŁĄCZNIE [PLN]					
	Wynik BIA dla 1 roku					
	Wynik BIA dla 2 roku					

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Analogicznie jak w analizie ekonomicznej dokonano korekty wartości wejściowych do modelu, mianowicie prawdopodobieństwa wystąpienia [redacted] i braku odpowiedzi [redacted] [Tabela 35] oraz liczby dawek po której występują ocena odpowiedzi na leczenie oraz ocena remisji. Uzyskane wartości wskazują [redacted] [redacted] jednakże nie zmieniają wnioskowania.

Tabela 47. Wyniki inkrementalne BIA po korekcie

Koszty inkrementalne	Rok	
	2014	2015
Podstawowy	[redacted]	[redacted]
Minimalny	[redacted]	[redacted]
Maksymalny	[redacted]	[redacted]

W przypadku uwzględnienia dodatkowego wariantu analizy dla dawkowania golimumabu zgodnego z badaniem GO-REVEAL, wnioskovanie się zmienia: [redacted]

Tabela 48. Wyniki inkrementalne BIA po korekcie i z dodatkową dawką GOL/rok

Koszty inkrementalne	Rok	
	2014	2015
Podstawowy	[redacted]	[redacted]
Minimalny	[redacted]	[redacted]
Maksymalny	[redacted]	[redacted]

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy wnioskodawcy była ocena wpływu na system opieki zdrowotnej związanego z wprowadzeniem do refundacji w ramach programu lekowego golimumabu we wskazaniu łuszczycowe zapalenie stawów o przebiegu agresywnym.

Analizę przygotowano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, która jest tożsama z perspektywą wspólną. Obliczenia prowadzono w [redacted] horyzoncie czasowym i przy założeniu finansowania w ramach programu lekowego, [redacted] [redacted] Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, tj. koszty kwalifikacji do programu lekowego, koszty leków, oraz koszty podania i monitorowania.

Podstawą oszacowań w analizie były założenia dotyczące liczebności populacji docelowej, którą oszacowano w oparciu dane z protokołów Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych. [redacted]

[REDACTED]

W każdym z analizowanych wariantów analizy objęcie refundacją golimumabu powodowało spadek kosztów podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. [REDACTED]

[REDACTED]

Podobnie jak w analizie ekonomicznej, z uwagi na stwierdzone w trakcie weryfikacji nieprawidłowości w ekstrakcji danych oraz przyjętych założeniach analizy wnioskodawcy, zdecydowano o przeprowadzeniu obliczeń własnych. Uzyskane wyniki nie zmieniły wnioskowania, jedynym wariantem, w którym stosowanie golimumabu okazało się droższe względem stosowania [REDACTED] i [REDACTED], był wariant analizy wrażliwości zakładający dawkowanie zgodne z tym z badania GO-REVEAL, tj. co 4 tygodnie.







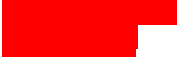
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Przedstawiony zapis programu lekowego jest spójny z informacjami z ChPL dla produktu leczniczego Simponi.

Tabela 49. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania golimumabu w łuszczycowym zapaleniu stawów.

Ekspert	Uwagi do zapisów programu lekowego
 	<ul style="list-style-type: none"> •Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego nie kwalifikuje chorego „zgłoszonego do kwalifikacji” tylko weryfikuje poprawność aplikacji do refundowanego programu lekowego NFZ, i taką też aplikację akceptuje bądź nie. •Lekarz specjalista prowadzący badania leczy i kwalifikuje pacjenta. •Próba zastosowania co najmniej 2 LMPCh przez okres 4 msc w monoterapii jest zbyt długa (8 msc). •W postaci osiowej ŁZS próby leczenia co najmniej 2 NLPZ w pełnych dawkach po 3 miesiące każdym powinny być krótsze. •Powstaje pytanie dlaczego kwalifikuje się chorych, u których stwierdza się co najmniej 5 stawów obrzękniętych i co najmniej 5 tkliwych – ŁZS może mieć bardzo ciężki, okaleczający przebieg z zajęciem np. 4 stawów obwodowych. •Program podaje, że nie należy zmieniać jednego inhibitora TNF-α na inny w przypadku braku skuteczności pierwszego – nie jest to zgodne z p.9 zaleceń EULAR (cytowanych przez: Stanisławska Biernat E. i wsp. Spondyloartropatie, Zalecenia konsultanta krajowego w dziedzinie reumatologii. Reumatologia 2012, 2:93-102. •Zupełnie niejasny jest zapis: „u pacjenta u którego stwierdzono nietolerancję na lek-inhibitor TNF alfa, od którego rozpoczęto leczenie, można rozważyć zastosowanie innego inhibitora TNF alfa wskazanego jako terapia alternatywna, ale jest to możliwe wyłącznie w przypadku udokumentowania uzyskania adekwatnej odpowiedzi na lek, który spowodował nietolerancję oraz nie utracenia jej po kolejnych 12 tygodniowych okresach oceny wyników leczenia”. Pozostaje pytanie co należy zrobić jeśli nietolerancja, czy działania niepożądane pojawiły się po pierwszych podaniach leku, kiedy skuteczności n kt nie jest w stanie ocenić z uwagi na zbyt krótki czas trwania terapii.
 Konsultant Krajowy 	<p>Brak uwag</p>
	<p>Program lekowy jest prawie identyczny z tym obowiązującym dla innych inhibitorów TNF. Nie ma w nim opcji zamiany inhibitora TNF w przypadku jego nieskuteczności, a opcja taka jest opisana w rekomendacjach EULAR. Zamiana taka jest często konieczna klinicznie.</p>
	<p>Kryteria włączenia i monitorowania są spójne z zapisami wcześniejszych programów lekowych obejmujących stosowanie pozostałych preparatów anty TNF alfa.</p>
	<p>Kryteria włączenia chorego do leczenia biologicznego z zajęciem stawów obwodowych lub przewagą zmian o typie enthesitis nie odpowiadają zaleceniom europejskim.</p>

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca nie przedłożył analizy racjonalizacyjnej.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Nie odnaleziono

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Przeszukano strony internetowe następujących organizacji: NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), SMC (Scottish Medicines Consortium), CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) oraz HAS (Haute Autorité de Santé). W trakcie wyszukiwania brano pod uwagę zarówno nazwę handlową produktu leczniczego oraz nazwę substancji czynnej.

Na podstawie odnalezionych informacji można stwierdzić, iż pozytywna rekomendacja refundacyjna dla ocenianego leku stosowanego w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów, została wydana w takich krajach jak: Anglia i Walia (NICE), Australia (PBAC), Francja (HAS), Szkocja (SMC) oraz Kanada (CADTH).

Tabela 50. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
SMC (Szkocja), 2012	Finansowanie golimumabu w dawce 50 mg raz na miesiąc, stosowanego pojedynczo bądź w połączeniu z MTX w leczeniu aktywnego i postępującego ŁZS u dorosłych pacjentów, u których uzyskano niewystarczającą odpowiedź na leczenie przy użyciu LMPCh	<u>Zalecenie:</u> SMC rekomenduje stosowanie golimumabu w dawce 50 mg pojedynczo lub w połączeniu z MTX w leczeniu aktywnego i postępującego ŁZS u dorosłych, u których uzyskano niewystarczającą odpowiedź na leczenie przy użyciu co najmniej dwóch LMPCh. <u>Uzasadnienie:</u> Golimumab w dawce 50 mg ma udowodnioną skuteczność w porównaniu do placebo w leczeniu pacjentów z aktywną postacią ŁZS, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie LMPCh i NLPZ.
HAS (Francja), 2012	Finansowanie produktu leczniczego Simponi w dawce 50 mg do stosowania w warunkach szpitalnych we wskazaniu: ŁZS.	<u>Zalecenie:</u> Produkt leczniczy Simponi jest rekomendowany do stosowania w aktywnym i postępującym ŁZS (w monoterapii lub w połączeniu z MTX) u dorosłych, u których nie wystąpiła odpowiedź na LMPCh. <u>Uzasadnienie:</u> Wykazano pozytywny wpływ produktu Simponi na hamowanie progresji uszkodzenia stawów obwodowych u pacjentów z symetrycznym, wielostawowym ŁZS, oraz na poprawę sprawności fizycznej.
NICE (Anglia i Walia), 2011	Finansowanie golimumabu w połączeniu z MTX w leczeniu aktywnego i postępującego ŁZS u dorosłych.	<u>Zalecenia:</u> NICE rekomenduje stosowanie golimumabu pod warunkiem jego stosowania na takich zasadach jak są stosowane inne inhibitory TNF- α .
PBAC (Australia), 2010	Finansowanie golimumabu w dawce 50 mg (w połączeniu z MTX) w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką postacią ŁZS	<u>Zalecenie:</u> PBAC rekomenduje finansowanie golimumabu w leczeniu ŁZS o przebiegu agresywnym. Dawka 50 mg golimumabu/ 4 tyg. odpowiada dawce adalimumabu 40 mg/ 2 tyg. oraz etanercept 50 mg/tyg. <u>Uzasadnienie:</u> Powyższa opinia została wydana w oparciu o analizę minimalizacji kosztów, w której przeprowadzono porównanie golimumabu z adalimumabem oraz etanerceptem.
CADTH (Kanada), 2010	Finansowanie ze środków publicznych, golimumabu stosowanego w połączeniu z MTX w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci ŁZS	<u>Zalecenie:</u> CADTH pozytywnie zaopiniował finansowanie ze środków publicznych golimumabu w dawce 50 mg miesięcznie stosowanego w połączeniu z MTX, na podobnych zasadach, jak w przypadku finansowanych w chwili obecnej inhibitorów TNF alfa stosowanych w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycowego zapalenia stawów. Odpowiedź na golimumab należy oceniać w okresie od 14 do 16 tygodnia leczenia i w przypadku stwierdzenia odpowiedzi na leczenie, kontynuować terapię z udziałem golimumabu. <u>Uzasadnienie:</u> W 24-tygodniowym podwójnie zaślepionym badaniu RCT (GO-REVEAL) wykazano istotną statystycznie przewagę golimumabu nad placebo w uzyskiwaniu odpowiedzi ACR20, ACR50, ACR70 oraz poprawie innych objawów, u pacjentów z umiarkowanym lub ostrym ŁZS. Roczne koszty stosowania golimumabu są niższe niż koszty stosowania innych inhibitorów TNF- α , jeżeli lek jest podawany 12 razy w ciągu roku.

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 51. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące dla golimumabu w ŁZS - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	Uwagi
Rekomendacje kliniczne	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Rekomendacje refundacyjne	Szkocja	SMC, 2012	+			Rekomendowany do stosowania u pacjentów z aktywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie LMPCh i NLPZ.
	Francja	HAS, 2012	+			Rekomendowany do stosowania u pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie LMPCh
	Anglia i Walia	NICE, 2011	+			NICE rekomenduje stosowanie golimumabu pod warunkiem jego stosowania na takich zasadach jak są stosowane inne inhibitory TNF-α.
	Australia	PBAC 2010	+			-
	Kanada	CADTH 2010	+			Rekomendowany do stosowania na podobnych zasadach jak inne finansowane w chwili obecnej inhibitorów TNF alfa stosowane w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci ŁZS.

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 52. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	Tak	■	■	■
Belgia	Tak	■	■	■
Bułgaria	Tak	■	■	■

Cypr	Nie	■		■
Czechy	Tak	■		■
Dania	Tak	■		■
Estonia	Tak	■		■
Finlandia	Tak	■		■
Francja	Tak	■		■
Grecja	Tak	■		■
Hiszpania	Tak	■		■
Holandia	Tak	■		■
Irlandia	Tak	■		■
Islandia	Tak	■		■
Litwa	Tak	■		■
Luksemburg	Tak	■		■
Liechtenstein	nd	■	■	■
Łotwa	Tak	■		■
Malta	nie	■		■
Niemcy	Tak	■		■
Norwegia	Tak	■		■
Portugalia	nie	■	■	■
Rumunia	nie	■	■	■

Słowacja	Tak	<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
Słowenia	Tak	<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
Szwajcaria	Tak	<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
Szwecja	Tak	<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
Węgry	Tak	<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
Wielka Brytania	Tak	<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>
Włochy	Tak	<input type="checkbox"/>	[REDACTED]	<input type="checkbox"/>

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Simponi jest finansowany w 25 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano).

Rozpatrywany lek jest finansowany ze środków publicznych w 6 z 7 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*¹⁸ (w tabeli oznaczone czcionką bold).

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Według opinii wszystkich ekspertów finansowanie golimumabu w leczeniu pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym, u których leczenie dwoma innymi lekami było nieskuteczne jest uzasadnione. Eksperci powołują się na udowodnioną skuteczność golimumabu w ocenianym wskazaniu i znany profil bezpieczeństwa. Zaznaczono, że golimumab może zastąpić każdą z dostępnych terapii biologicznych. Większość ekspertów przedstawiła opinię, że stosowane inhibitory TNF α mają bardzo zbliżoną skuteczność, jedynie [REDACTED] zwróciła uwagę, że skuteczność leków biologicznych może się różnić u indywidualnych pacjentów, stąd dysponowanie większą liczbą leków o podobnym mechanizmie działania jest korzystne. Podkreślone zostało, że wskazaniem do leczenia biologicznego jest niepowodzenie leczenia dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby, stosowanymi co najmniej przez 3 miesiące każdy, w tym przez 2 miesiące w pełnej dawce. Leczenie golimumabem musi być ściśle kontrolowane pod względem wskazań i skuteczności przez program lekowy.

¹⁸ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2013 r.

Tabela 53. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania golimumabu w łuszczycowym zapaleniu stawów.

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
[REDAKTOWANE]	Zgodnie z zaleceniami konsultanta krajowego ds. reumatologii i opinią międzynarodowych grup ekspertów leczenie anty TNF powinno być stosowane u pacjentów z ŁZS w aktywnej, postępującej postaci choroby, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie. Jest to leczenie o udowodnionej skuteczności i znanym profilu bezpieczeństwa.	Brak	Finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych jest uzasadnione.
[REDAKTOWANE]	Powołując się na dostępne dane kliniczne i szerokie doświadczenie wynikające z wieloletniej praktyki lekarskiej, w tym w leczeniu pacjentów lekiem Simponi (golimumab) rekomendowane jest udostępnienie ocenianej technologii m.in. we wskazaniu ŁZS.	Brak	Finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych jest uzasadnione.
Konsultant Krajowy [REDAKTOWANE]	Stosowanie blokerów TNF α jest uzasadnione u chorych nie odpowiadających na leczenie I linii (metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna, cyklosporyna). Skuteczność golimumabu na zmiany stawowe jest równoważny z innymi boLERami TNF α . Leki anty TNF α znajdują się standardach postępowania w ŁZS. Wskazaniem do leczenia biologicznego jest niepowodzenie leczenia dwoma lekami modyfikującymi przebieg choroby, stosowanymi co najmniej przez 3 miesiące każdy, w tym przez 2 miesiące w pełnej dawce.	Brak	Finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych jest uzasadnione.
[REDAKTOWANE]	Golimumab stanowi dodatkową opcję terapeutyczną w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycowego zapalenia stawów, o udowodnionej skuteczności, porównywalnej z innymi lekami biologicznymi. Ponadto, postaci ŁZS takie jak entezopatyczna czy osiowa, z zapaleniem palców nie reagują na żadną inną terapię poza anty-TNF α	Brak	Finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych jest uzasadnione.
[REDAKTOWANE]	Uwzględniając dostępne dowody naukowe oraz zakładając co najmniej porównywalna efektywność kosztową golimumabu z innymi blokerami TNF α refundacja golimumabu wydaje się zasadna.	Brak	Finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych jest uzasadnione.
[REDAKTOWANE]	ŁZS jest chorobą o różnorodnej manifestacji klinicznej, wymagającą indywidualnego dostosowania leczenia do pacjenta. Istotne jest, że skuteczność leków biologicznych z grupy TNF α jest zróżnicowana, a zamiana jednego na drugi przy nieskuteczności pierwszego może pozwolić na uzyskanie bardzo dużej poprawy, co potwierdzone jest w wielu badaniach i rejestrach międzynarodowych. Dysponowanie większą liczbą leków o podobnych mechanizmach działania ale indywidualnej skuteczności jest bardzo korzystne dla pacjentów i daje większe szanse na uzyskanie remisji.	Brak	Finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych jest uzasadnione.

Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Nie zwracano się o opinię do organizacji reprezentujących pacjentów.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 29 kwietnia 2013 r. znak: MZ-PLA-460-15149-169/BRB/13 (data wpływu do AOTM 29 kwietnia 2012 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości AOTM oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego:

- Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 ampułko-strzykawka, EAN: 5909990717200;
- Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 wstrzykiwacz, EAN: 5909990717187;

w ramach programu lekowego: leczenie golimumabem łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.

Wnioskowana technologia nie była wcześniej przedmiotem oceny w Agencji.

Problem zdrowotny

Łuszczycowe zapalenie stawów jest przewlekłą autoimmunologiczną chorobą zapalną, zaliczaną do grupy spondyloartropatii. Choroba charakteryzuje się występowaniem zapalenia stawów obwodowych, kręgosłupa lub przyczepów ścięgniętych u osoby z łuszczycą skóry lub paznokci. Zapalenie stawów występuje u około 5-30% chorych na łuszczycę, stanowiących ok. 2% populacji. Choroba występuje równie często u kobiet i u mężczyzn, jednak postać z zajęciem stawów kręgosłupa występuje 3 razy częściej u mężczyzn. ŁZS rozpoczyna się zazwyczaj między 20. a 50. rż, zdarza się również postać młodzieńcza, przeważnie pomiędzy 9. a 12. r.ż.

Alternatywne technologie medyczne

Alternatywnymi technologiami medycznymi dla golimumabu są adalimumab, etanercept i infliksimab czyli inhibitory TNF- α zalecane do stosowania w jednakowym wskazaniu oraz w jednakowej populacji jak te wnioskowane dla golimumabu. Adalimumab, etanercept i infliksimab finansowane są obecnie z budżetu NFZ w ramach Programu Lekowego „Leczenie Łuszczycowego Zapalenia Stawów o Przebiegu Agresywnym (ŁZS)”. Ponadto w/w inhibitory TNF- α są również najczęściej wymienianymi przez ekspertów klinicznych komparatorami właściwymi dla golimumabu.

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania golimumabu w dawce 50 mg/msc w porównaniu z [redacted]. Do analizy wnioskodawcy włączono [redacted] badań RCT, w tym jedno badanie porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania golimumabu (GO-REVEAL) i po [redacted] badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania [redacted] (odpowiednio badania [redacted] i [redacted]). Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do poszczególnych badań była zbliżona. We wszystkich badaniach komparatorem względem inhibitorów TNF- α było placebo, ponieważ kryteria włączenia pozwalały na równoległe stosowanie metotreksatu podczas randomizacji zastosowano stratyfikację względem metotreksatu. W analizie wnioskodawcy badanie GO-REVEAL uzyskało ocenę 4 w skali Jadad z uwagi na brak opisu sposobu zaślepienia, w opinii Agencji zaślepienie zostało poprawnie opisane a badaniu została przyznana ocena 5. Badanie [redacted] w ocenie wnioskodawcy uzyskało 3 pkt w skali Jadad z uwagi na brak opisu sposobu randomizacji oraz sposobu zaślepienia, w opinii Agencji zabrakło jedynie opisu sposobu randomizacji a badaniu przyznano ocenę 4. Badania [redacted] oraz [redacted] i [redacted] zarówno w opinii wnioskodawcy jak i opinii Agencji uzyskały 4 pkt w skali Jadad.

Wnioskodawca dokonał zarówno jakościowej, jak i ilościowej syntezy wyników badań.

Analizowano wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dla czasu obserwacji 12-14 tygodni, oraz 24 tygodnie. Wyniki porównania pośredniego po 24 tygodniach mają obniżoną wiarygodność z uwagi na zabieg cross-over przeprowadzony w badaniu GO-REVEAL w 16 tygodniu, brak wyników dla badania [redacted] (badanie zakładało 12 tyg. okres obserwacji), oraz brak wyników dla badania [redacted] (od 12 tygodnia rozpoczęto fazę open-label). Wprowadzone przez analityków Agencji korekty w ekstrakcji danych i syntezie wyników nie zmieniły wnioskowania.

Wyniki analizy danych z badania GO-REVEAL dla 14 tygodnia obserwacji wskazują na istotną poprawę wartości wszystkich wskaźników związanych z oceną stawów oraz oceną odpowiedzi skórnej w grupie pacjentów z ŁZS stosujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu do pacjentów z grupy otrzymującej placebo. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie ACR20, ACR50 i ACR70 jest wyższe u osób z grupy golimumabu w dawce 50 mg w porównaniu do grupy placebo [RR odpowiednio 5,37 (3,60; 10,57), 17,41 (4,32; 70,62) i 11,61 (1,56; 86,58)]. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PsARC jest wyższe u osób zakwalifikowanych do grupy z golimumabem w porównaniu do grupy placebo [(RR: 3,45 (2,39; 4,99)]. Prawdopodobieństwo uzyskania PASI50 i PASI75 jest większe dla grupy osób, które otrzymując golimumab 50 mg [RR odpowiednio 6,20 (3,01; 12,76) i 15,94 (3,98; 63,83)].

Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi mierzonej za pomocą EULAR również jest wyższe w grupie osób stosujących golimumab 50 mg [RR: 2,75 (1,94; 3,90)]. Prawdopodobieństwo uzyskania poprawy wyrażonej za pomocą DAS-28CRP i SF-36 PCS jest wyższe w grupie golimumabu 50 mg w porównaniu do grupy placebo [(MD odpowiednio -1,20 (-1,44; -0,96), 5,90 (3,88; 7,92)]. Wszystkie wyżej opisane wyniki były istotne statystycznie.

Wyniki analizy dla 24 tygodnia są zbliżone do wyników uzyskanych w 14 tygodniu, co świadczy o podtrzymaniu uzyskanych efektów. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie ACR20, ACR50 i ACR70 jest wyższe u osób z grupy golimumabu w dawce 50 mg w porównaniu do grupy placebo [RR odpowiednio 4,20 (2,51; 7,03), 6,06 (2,69; 13,68) i 19,35 (2,66; 140,65)]. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PsARC jest wyższe u osób zakwalifikowanych do grupy z golimumabem w porównaniu do grupy placebo [(RR: 2,39 (1,76; 3,25)]. Prawdopodobieństwo uzyskania PASI50 i PASI75 jest większe dla grupy osób, które otrzymując golimumab 50 mg [RR odpowiednio 9,18 (4,23; 19,93) i 40,79 (5,78; 287,91)]. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi mierzonej za pomocą EULAR również jest wyższe w grupie osób stosujących golimumab 50 mg [RR: 2,69 (1,90; 3,83)]. Prawdopodobieństwo uzyskania poprawy mierzonej za pomocą HAQ jest wyższe w grupie golimumabu 50 mg w porównaniu do grupy placebo [(MD: 0,34 (0,21; 0,47)].

Wnioski autorów odnalezionych przeglądów systematycznych są dosyć spójne – golimumab jest skuteczniejszy od placebo w ocenianym wskazaniu oraz porównywalnie skuteczny do stosowanych dotychczas inhibitorów TNF- α . Jedynie w publikacji Yang 2012 stwierdzono różnice w efektywności, mierzonej za pomocą istotnych klinicznie punktów końcowych, pomiędzy poszczególnymi inhibitorami TNF- α . Należy mieć jednak na uwadze, że wnioski te zostały wysnute na podstawie wykonanego porównania pośredniego, którego wyniki obarczone są większą niepewnością.

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca nie przedstawił badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z ChPL, najczęściej raportowanym działaniem niepożądanym w kontrolowanych badaniach obserwowane w badaniach klinicznych i zgłaszane w okresie po wprowadzeniu golimumabu do obrotu na całym świecie, była infekcja górnych dróg oddechowych. Do najcięższych działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania produktu Simponi należą ciężkie infekcje (w tym posocznica, zapalenie płuc, gruźlica, inwazyjne infekcje grzybicze i infekcje oportunistyczne), choroby demielinizacyjne, chłoniak, wznowa HBV, zastoinowa niewydolność serca, choroby autoimmunologiczne (zespół toczeniopodobny) i reakcje hematologiczne.

Na podstawie wyników oceny bezpieczeństwa pochodzących z badania GO-REVEAL można stwierdzić, iż golimumab jest względnie bezpieczną terapią, a najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi są infekcje, przy czym infekcje o charakterze poważnym występują rzadko.

W wyniku wyszukiwania na stronach FDA, EMA i URPL dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Simponi, odnaleziono informacje o powiązanych ze stosowaniem leku możliwym występowaniem: chłoniaków i innych nowotworów, nowych przypadków łuszczycy, zakażenia Legionellą oraz Listerią.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Przedmiotem analizy wnioskodawcy było porównanie kosztów związanych z zastosowaniem golimumabu, [redacted] w terapii dorosłych chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym.

Ze względu na [redacted] Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, która jest w tym wypadku tożsama z perspektywą wspólną, w rocznym horyzoncie czasowym i z uwzględnieniem bezpośrednich kosztów medycznych.

Całkowite roczne koszty leczenia golimumabem oszacowane w analizie wnioskodawcy wyniosły [redacted] i były niższe od kosztów [redacted] o odpowiednio [redacted]. Oszacowana cena zbytu netto przy której koszty stosowania produktu leczniczego Simponi

zrównają się z kosztami stosowania komparatorów wyniosła

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza wrażliwości, zarówno jedno- jak i wielokierunkowa, wykazała że terapia ŁZS z wykorzystaniem golimumabu w każdym z przyjętych wariantów była

Z uwagi na stwierdzone w trakcie weryfikacji nieprawidłowości w ekstrakcji danych oraz przyjętych założeniach analizy wnioskodawcy, zdecydowano o przeprowadzeniu obliczeń własnych. Jednakże uzyskane wyniki nie zmieniły wnioskowania. Jedynym wariantem, w którym stosowanie golimumabu okazało się droższe względem stosowania i , był wariant analizy wrażliwości zakładający dawkowanie zgodne z tym z badania GO-REVEAL, tj. co 4 tygodnie.

Z wyników odnalezionych analiz ekonomicznych wynika, że oceniane inhibitory TNF- α charakteryzują się zblizoną efektywnością kosztową. Dodatkową korzyścią dla pacjenta związaną ze stosowaniem golimumabu jest przyjmowanie leku raz w miesiącu

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wnioskodawcy była ocena wpływu na system opieki zdrowotnej związanego z wprowadzeniem do refundacji w ramach programu lekowego golimumabu we wskazaniu łuszczycowe zapalenie stawów o przebiegu agresywnym.

Analizę przygotowano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, która jest tożsama z perspektywą wspólną. Obliczenia prowadzono w horyzoncie czasowym i przy założeniu finansowania w ramach programu lekowego, Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, tj. koszty kwalifikacji do programu lekowego, koszty leków, oraz koszty podania i monitorowania.

Podstawą oszacowań w analizie były założenia dotyczące liczebności populacji docelowej, którą oszacowano w oparciu dane z protokołów Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.

Wartości te wydają się być nieznacznie zaniżone biorąc pod uwagę dane przez NFZ dotyczące liczby pacjentów w programie lekowym w roku 2012 i w I kwartale roku 2013.

W każdym z analizowanych wariantów analizy objęcie refundacją golimumabu podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Szacowana kwota w wariantcie podstawowym analizy wyniesie zaś w scenariuszach minimalnym i maksymalnym odpowiednio

Podobnie jak w analizie ekonomicznej, z uwagi na stwierdzone w trakcie weryfikacji nieprawidłowości w ekstrakcji danych oraz przyjętych założeniach analizy wnioskodawcy, zdecydowano o przeprowadzeniu obliczeń własnych. Uzyskane wyniki nie zmieniły wnioskowania, jedynym wariantem, w którym stosowanie golimumabu okazało się droższe względem stosowania i , był wariant analizy wrażliwości zakładający dawkowanie zgodne z tym z badania GO-REVEAL, tj. co 4 tygodnie

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do zapisów programu lekowego

W opiniach eksperckich zwrócono uwagę na zbyt długi okres oczekiwania na odpowiedź na terapię LMPCh lub NLPZ, co opóźnia rozpoczęcie terapii inhibitorami TNF- α . Wątpliwości budziły również kryteria kwalifikacji do programu oraz zamiany inhibitora TNF- α na inny, zdaniem ekspertów obrane kryteria są niezgodne z wytycznymi europejskimi.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych dla stosowania golimumabu we wskazaniu łuszczycowe zapalenie stawów. Organizacje SMC, HAS, NICE, PBAC i CADTH rekomendują finansowanie golimumabu w leczeniu aktywnej i postępującej postaci ŁZS, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii LMPCh.

Uwagi dodatkowe

Brak.

13. Źródła

Piśmiennictwo

Boyce 2010	Boyce E.G, Halilovic J, Stan-Ugbene O. Golimumab: Review of the efficacy and tolerability of a recently approved tumor necrosis factor-(alpha) inhibitor. <i>Clinical Therapeutics</i> (2010) 32:10 (1681-1703).
BSR 2012	http://www.rheumatology.org.uk/includes/documents/cm_docs/2012/b/bsr_guidelines_2012_treatment_of_psoiatic_arthritis_with_biologics.pdf
CADTH 2010	CADTH. CEDAC Final Recommendation. Golimumab. http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Simponi-PsA_March-17-2010_e.pdf
Cummins 2011	Cummins E, Asseburg C, Prasad M, Buchanan J, Puneekar Y.S. Cost effectiveness of go-limumab for the treatment of active psoriatic arthritis. <i>European Journal of Health Eco-nomics</i> (2011) (1-9).
Dommasch 2011	Dommasch ED, Abuabara K, Shin DB, Nguyen J, Troxel AB, Gelfand JM. The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2011 Jun;64(6):1035-50. Epub 2011 Feb 18.
Donahue 2012	Donahue KE, Jonas DE, Hansen RA, Roubey R, Jonas B, Lux LJ, Gartlehner G, Harden E, Yuen A, Thieda P, Morgan LC, Crotty K, Van Noord M. Drug Therapy for Psoriatic Arthritis in Adults: Update of a 2007 Report. Comparative Effectiveness Review No. 54. (Prepared by RTI-UNC Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0016-I.) Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; April 2012. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm .
EMA	http://www.emea.europa.eu/
ERG NICE 2010	Yang i in., Golimumab for the treatment of psoriatic arthritis, CRD and CHE Technology Assessment Group, University of York, 2010
ESPOGUIA 2010	ESPOGUIA. (Clinical guidelines for patients with espondyloarthritis); http://www.ser.es/practicaClinica/espoguia/anexos/Espoguia-ENG.pdf
EULAR, KK 2012, Stanisławska-Biernat 2012	Ewa Stanisławska-Biernat, Jerzy Świerkot, Witold Tlustochowicz, Spondyloartropatie, <i>Reumatologia</i> 2012; 50, 2: 93–102
FDA	http://www.fda.gov/
GO-REVEAL	Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, Papp K, Zrubek J, Mudivarthi S, Mack M, Visvanathan S, Beutler A. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. <i>Arthritis Rheum</i> . 2009 Apr;60(4):976-86. Kavanaugh A, van der Heijde D, McInnes IB, Mease P, Krueger GG, Gladman DD, Gómez-Reino J, Papp K, Barattelle A, Xu W, Mudivarthi S, Mack M, Rahman MU, Xu Z, Zrubek J, Beutler A. Golimumab in psoriatic arthritis: One-year clinical efficacy, radiographic, and safety results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial. <i>Arthritis Rheum</i> . 2012 Aug;64(8):2504-17. doi: 10.1002/art.34436.
GRAPPA	Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, Mease PJ, Helliwell P, Boehncke WH, de Vlam K, Fiorentino D, Fitzgerald O, Gottlieb AB, McHugh NJ, Nash P, Qureshi AA, Soriano ER, Taylor WJ; Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA). Treatment recommendations for psoriatic arthritis. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2009 Sep;68(9):1387-94.
HAS 2012	Haute Autorité de Santé http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc_1249588/fr/accueil-2012
Lamel 2012	Lamel SA, Myer KA, Younes N, Zhou JA, Maibach H, Ma bach HI. Placebo response in relation to clinical trial design: a

	systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials for determining biologic efficacy in psoriasis treatment. Arch Dermatol Res. 2012 Jul 29. [Epub ahead of print]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
	[REDACTED]
NICE 2011	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Golimumab for the treatment of psoriatic arthritis. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); April 2011. 37 p. (NICE technology appraisal guidance; no 220). http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13441/54169/54169.pdf
Oldfield 2009	Oldfield V, Plosker GL. Golimumab: in the treatment of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. BioDrugs. 2009;23(2):125-35.
PBAC 2010	The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee http://www.pbs.gov.au
PTD 2010	Szepietowski i in., Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące stosowania leków biologicznych w łuszczycy zwyczajnej i stawowej (łuszczycowym zapaleniu stawów), Przegl Dermatol 2010, 97, 1–13
Puszczewicz 2010	W: Reumatologia. Pod red.: Mariusza Puszczewicza. Warszawa: Medical Tribune Polska, [2010]
SIGN 2010	Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults, A national clinical guideline, Październik 2010
SMC 2012	http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/golimumab_Simponi_Resubmission_FINAL_June_2012_for_website.pdf
Szczekliak 2011	Szczekliak A. 2011. Interna Szczeklika 2011. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna.
URPL	http://www.urpl.gov.pl/
Yang 2011	Yang H, Epstein D, Bojke L, Craig D, Light K, Bruce I, Sculpher M, Woolacott N. Goli-mumab for the treatment of psoriatic arthritis. Health Technol Assess. 2011 May;15 Suppl 1:87-95.
Yang 2012	Yang H, Craig D, Epstein D, Bojke L, Light K, Bruce IN, Sculpher M, Woolacott N. Golimumab for the treatment of psoriatic arthritis: a NICE single technology appraisal. Pharmacoeconomics. 2012 Apr;30(4):257-70. doi: 10.2165/11595920-000000000-00000.

Korespondencja

Lp.	Temat	Data pisma
1	Zlecenie MZ	2013-04-29
2	Przekazanie oceny wymagań minimalnych – do MZ	2013-05-24
3	do MZ – min. do podmiotu	2013-06-10
4	[REDACTED] – opinia	2013-06-10
5	[REDACTED] - opinia	2013-06-20
6	[REDACTED] - opinia	2013-06-20
7	[REDACTED] – opinia	2013-06-21
8	[REDACTED] - opinia	2013-06-21
9	[REDACTED] - opinia	2013-06-25
10	MZ – uzupełnienia min. wymagań	2013-06-27
11	NFZ - dane	2013-06-28
12	[REDACTED] - opinia	2013-07-04
13	MSD – przekazanie zaczernień	2013-07-17

14. Załączniki

- Zal. 1. Analiza kliniczna - Simponi w ŁZS
- Zal. 2. Analiza ekonomiczna - Simponi w ŁZS
- Zal. 3. Analiza wpływu na budżet – Simponi w ŁZS
- Zal. 4. Uzupełnienia analiz
- Zal. 5. ChPL - Simponi
- Zal. 6. Zestawienie niezgodności analiz z wymaganiami minimalnymi, stwierdzonych przed przystąpieniem do AWA oraz po uzyskaniu uzupełnień, wraz z określeniem ich ewentualnego wpływu na wyniki analiz
- Zal. 7. Opis programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)