



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 reumatoidalnego
zapalenia stawów
o przebiegu agresywnym**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-DS-4351-3/2013

Data ukończenia: 19.07.2013 r.

Wykaz skrótów

ADA- adalimumab

Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

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

DAS –ang. *Disease Activity Score*

EMA – Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)

ETA- etanercept

EULAR – ang. *European League Against Rheumatism*

FDA – ang. *Food and Drug Administration*

GOL- golimumab

HAQ-DI – kwestionariusz oceny stanu zdrowia – indeks niepełnosprawności (ang. *Health Assessment Questionnaire – Disability Index*)

ITT – analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*)

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.)

LMPCh – leki modyfikujące przebieg choroby

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

MTX – metotreksat

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

PLC- placebo

PL-program lekowy

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

SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)

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

TNF-alfa- czynnik martwicy guza (ang. *tumor necrosis factor-alpha*)

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.)

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

Karta niejawnosci

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.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem MSD Polska sp. z o.o., ul.Chłodna 51, 00-867 Warszawa 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

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.

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku	6
2.	Problem decyzyjny	8
	2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2.	Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii .	8
	2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	8
	2.4. Problem zdrowotny.....	16
	2.5. Wnioskowana technologia medyczna	18
	2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	18
	2.5.2. Status rejestracyjny	19
	2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	19
3.	Ocena analizy klinicznej	23
	3.1. 3.1. Alternatywne technologie medyczne	23
	3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	23
	3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	34
	3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	34
	3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	39
	3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	39
	3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	39
	3.3.1.3. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	51
	3.3.1.4. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	51
	3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	53
	3.3.2.1. Skuteczność leczenia golimumabem w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.....	54
	po wcześniejszej terapii LMPCh.....	54
	3.3.2.2. Skuteczność terapii golimumabem w populacji pacjentów wcześniej leczonych inhibitorami TNF-alfa	58
	3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	60
	3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	61
	3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	62
4.	Ocena analizy ekonomicznej	63
	4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	63
	4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	63
	4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	68
	4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	69
	4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	70
	4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	70
	4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	70
	4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	71
	4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	73
	4.6. 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	73

5.	5. Ocena analizy wpływu na budżet.....	74
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	74
5.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet.....	77
5.2.1.	Wyniki analizy wnioskodawcy	77
5.2.2.	Obliczenia własne Agencji.....	78
5.3.	Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	78
6.	Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	79
7.	Uwagi do zapisów programu lekowego	79
8.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	79
9.	Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	79
9.1.	Rekomendacje kliniczne	79
9.2.	Rekomendacje refundacyjne.....	80
9.3.	Podsumowanie przeglądu rekomendacji	81
10.	Warunki objęcia refundacją w innych krajach	82
11.	Opinie ekspertów.....	84
	Opinie ekspertów klinicznych	84
12.	Kluczowe informacje i wnioski	85
13.	Źródła.....	89

Podstawowe informacje o wnioskuData i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)**MZ-PLA-460-15149-170/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: **reumatoidalne zapalenie stawów**


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) – **1 wstrzykiwacz (EAN: 5909990717187) –** 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

-   
-

Analizy załączone do wniosku:

- 
- 
- 
- 
- 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. [redacted]
 2. [redacted]
 3. [redacted]
 4. [redacted]
-

Problem decyzyjny

Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 29 kwietnia 2013 r. znak: MZ-PLA-460-15149-170/BRB/13 (data wpływu do AOTM 29 kwietnia 2012 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych dla produktu leczniczego: Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 ampułkostrzykawka, EAN: 5909990717200; Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 wstrzykiwacz, EAN: 5909990717187; w ramach programu lekowego: leczenie golimumabem reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.

Do wniosku refundacyjnego dołączono następujące analizy:

- Analiza kliniczna: Golimumab w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów. Analiza efektywności klinicznej.
- Analiza ekonomiczna: Golimumab w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów.
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia: Golimumab w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów. Analiza wpływu na system opieki zdrowotnej.

Pismem z dnia 28 maja 2013 r., znak: AOTM-DS-4351-3(3)/MS/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), 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.

Pismem z dnia 26 czerwca 2013 r. (data wpływu do Agencji 27 czerwca 2013 r.) Minister Zdrowia przekazał Aktualny zestaw analiz przesłany jako uzupełnienie do wymagań minimalnych:

- Analiza kliniczna: Golimumab w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów Analiza efektywności klinicznej
- Golimumab w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów. Analiza minimalizacji kosztów
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia: Golimumab w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów

Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia nie była wcześniej przedmiotem oceny Agencji.

Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Przedmiotem oceny Agencji jak były produkty lecznicze: etanercept (Enbrel), adalimumab (Humira), infliksimab (Remicade), rytuksymab (MabThera), Tocilizumab (RoEctemra), cerozliumab (Cimzia) we wskazaniu: leczenie reumatoidalnego 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
CERTOLIZUMAB PEGOL			
w sprawie zasadności finansowania leku Cimzia (certolizumab pegol) we wskazaniu: leczenie	Stanowisko RP Nr 71/2012 z dnia 10 września 2012 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) w leczeniu agresywnego,	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol) 200mg/ml, 2 ampułkostrzykawki, EAN 5909990734894, w ramach

reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym	Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 61/2012 z dnia 10 września 2012 r.	<p>reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, u których mimo leczenia po 6 miesiącach pełnymi dawkami dwu syntetycznych leków modyfikującymi przebieg choroby, w tym metotreksatem nie uzyskano remisji.</p> <p>Lek powinien być wprowadzony do istniejącego programu wielolekowego dla adalimumabu, etanerceptu i infliksimabu, ale jego cena nie powinna być wyższa od tych leków.</p> <p>Rada proponuje obniżenie ceny leku do poziomu cen obecnie stosowanych leków anty-TNF.</p> <p>Lek powinien być wprowadzony do refundacji na okres 2 lat i po tym okresie powinno się przeanalizować jego skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo przy długoczasowym podawaniu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Produkt leczniczy Cimzia (certolizumab pegol) należy do grupy inhibitorów TNFalfa nowej generacji, co daje nową opcję terapeutyczną, szczególnie u chorych nietolerujących metotreksatu. Z drugiej strony lek nie jest istotnie skuteczniejszy od dotychczasowych inhibitorów i brak jest pewnych danych na temat długoterminowego bezpieczeństwa. Jednak zdaniem ekspertów powinien wejść do zestawu leków refundowanych w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów. Podawany podskórnie 2 razy w miesiącu stanowi dogodną do stosowania postać leku.</p>	<p>wnioskowanego programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) certolizumabem pegol”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Odnalezione dowody naukowe i opinie ekspertów wskazują iż produkt leczniczy Cimzia (certolizumab pegol) posiada udowodnioną skuteczność w porównaniu do placebo oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa w agresywnym RZS, poprawia jakość życia chorych oraz posiada wygodny sposób podania (wstrzyknięcie podskórne 2 razy w miesiącu). Skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii jest porównywalne do aktualnie finansowanych inhibitorów TNF-alfa, stanowi opcję terapeutyczną dla chorych opornych na dotychczasowe leczenie, w tym biologiczne.</p>
TOCILIZUMAB			
w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) EAN 5909990678273, we wskazaniu: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06)	<p>Stanowisko RP Nr 109/2012 z dnia 30 października 2012 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 99/2012 z dnia 30 października 2012 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>RP uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) tocilizumabem”.</p> <p>Jednocześnie Rada pozytywnie opiniuje finansowanie produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, wydawanego bezpłatnie, w leczeniu chorych na RZS w II lub dalszej linii leczenia biologicznego. Rada akceptuje zaproponowany instrument dzielenia ryzyka.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Tocilizumab jest lekiem biologicznym (innym niż inhibitor TNF), modyfikującym przebieg choroby po niepowodzeniu leczenia pierwszym inhibitorem TNF. Lek ten jest również zalecany w przypadku pojawienia się zjawisk niepożądanych po innych lekach modyfikujących przebieg choroby. Włączenie tocilizumabu do istniejącego programu wielolekowego ułatwi dobór właściwego leku w agresywnym reumatoidalnym zapaleniu stawów.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹, uważa za niezasadne finansowanie produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06) tocilizumabem”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W odniesieniu do II linii leczenia, przeprowadzone w analizie klinicznej porównanie pośrednie wskazuje, że tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem, jest istotnie statystycznie skuteczniejszy od terapii rytuksymabem w skojarzeniu z metotreksatem w zakresie miar bezwzględnych dla prawdopodobieństwa osiągnięcia odpowiedzi ACR70 po 3 miesiącach i dla prawdopodobieństwa uzyskania remisji DAS28 po 6 miesiącach.</p> <p>Część rekomendacji międzynarodowych, w tym wytyczne EULAR wskazują, że zgodnie z aktualną praktyką, terapię pierwszego wyboru po niepowodzeniu leczenia klasycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, jest zastosowanie inhibitora TNF w skojarzeniu z metotreksatem. Dopiero po niepowodzeniu leczenia pierwszym inhibitorem TNF rozważana jest terapia tocilizumabem.</p>
w sprawie zasadności finansowania produktu	Stanowisko RP	<u>Zalecenia:</u> RP uważa za niezasadne finansowanie ze	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości ¹ ,

<p>leczniczego RoActemra (tocilizumab) EAN 5909990678259, we wskazaniu: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06)</p>	<p>Nr 110/2012 z dnia 30 października 2012 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 100/2012 z dnia 30 października 2012 r.</p>	<p>środków publicznych produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) tocilizumabem”.</p> <p>Jednocześnie Rada pozytywnie opiniuje finansowanie produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, wydawanego bezpłatnie, w leczeniu chorych na RZS w II lub dalszej linii leczenia biologicznego. Rada akceptuje zaproponowany instrument dzielenia ryzyka.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Tocilizumab jest lekiem biologicznym (innym niż inhibitory TNF), modyfikującym przebieg choroby po niepowodzeniu leczenia pierwszym inhibitorem TNF. Lek ten jest również zalecany w przypadku pojawienia się zjawisk niepożądanych po innych lekach modyfikujących przebieg choroby. Włączenie tocilizumabu do istniejącego programu wielolekowego ułatwi dobór właściwego leku w agresywnym reumatoidalnym zapaleniu stawów.</p>	<p>uważa za niezasadne finansowanie produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06) tocilizumabem”.</p> <p>Jednocześnie, w ślad za sugestią Rady Przejrzystości zawartą w stanowisku, Prezes Agencji przychyliła się do finansowania produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”, w odrębnej grupie limitowej, wydawanego bezpłatnie, w leczeniu chorych na RZS w II lub dalszej linii leczenia biologicznego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W odniesieniu do II linii leczenia, przeprowadzone w analizie klinicznej porównanie pośrednie wskazuje, że tocilizumab w skojarzeniu z metotreksatem, jest istotnie statystycznie skuteczniejszy od terapii rytuksymabem w skojarzeniu z metotreksatem w zakresie miar bezwzględnych dla prawdopodobieństwa osiągnięcia odpowiedzi ACR70 po 3 miesiącach i dla prawdopodobieństwa uzyskania remisji DAS28 po 6 miesiącach.</p> <p>Część rekomendacji międzynarodowych, w tym wytyczne EULAR wskazują, że zgodnie z aktualną praktyką, terapię pierwszego wyboru po niepowodzeniu leczenia klasycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, jest zastosowanie inhibitora TNF w skojarzeniu z metotreksatem. Dopiero po niepowodzeniu leczenia pierwszym inhibitorem TNF rozważana jest terapia tocilizumabem.</p>
<p>w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) EAN 5909990678266, we wskazaniu: Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06)</p>	<p>Stanowisko RP Nr 111/2012 z dnia 30 października 2012 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 101/2012 z dnia 30 października 2012 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>RP uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD10 M05, M06) tocilizumabem”.</p> <p>Jednocześnie Rada pozytywnie opiniuje finansowanie produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, wydawanego bezpłatnie, w leczeniu chorych na RZS w II lub dalszej linii leczenia biologicznego. Rada akceptuje zaproponowany instrument dzielenia ryzyka.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Tocilizumab jest lekiem biologicznym (innym niż inhibitory TNF), modyfikującym przebieg choroby po niepowodzeniu leczenia pierwszym inhibitorem TNF. Lek ten jest również zalecany w przypadku pojawienia się zjawisk niepożądanych po</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹, uważa za niezasadne finansowanie produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06) tocilizumabem”.</p> <p>Jednocześnie, w ślad za sugestią Rady Przejrzystości zawartą w stanowisku, Prezes Agencji przychyliła się do finansowania produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”, w odrębnej grupie limitowej, wydawanego bezpłatnie, w leczeniu chorych na RZS w II lub dalszej linii leczenia biologicznego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W odniesieniu do II linii leczenia, przeprowadzone w analizie klinicznej porównanie pośrednie wskazuje, że tocilizumab w skojarzeniu z</p>

		innych lekach modyfikujących przebieg choroby. Włączenie tocilizumabu do istniejącego programu wielolekowego ułatwi dobór właściwego leku w agresywnym reumatoidalnym zapaleniu stawów.	metotreksatem, jest istotnie statystycznie skuteczniejszy od terapii rytuksymabem w skojarzeniu z metotreksatem w zakresie miar bezwzględnych dla prawdopodobieństwa osiągnięcia odpowiedzi ACR70 po 3 miesiącach i dla prawdopodobieństwa uzyskania remisji DAS28 po 6 miesiącach. Część rekomendacji międzynarodowych, w tym wytyczne EULAR wskazują, że zgodnie z aktualną praktyką, terapią pierwszego wyboru po niepowodzeniu leczenia klasycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, jest zastosowanie inhibitora TNF w skojarzeniu z metotreksatem. Dopiero po niepowodzeniu leczenia pierwszym inhibitorem TNF rozważana jest terapia tocilizumabem.
w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego tocilizumab (RoActemra®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego	Stanowisko RK Nr 13/4/2010 z dnia 15 lutego 2010 r. Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 9/2010 z dnia 15 lutego 2010 r.	<u>Zalecenia:</u> RK uznaje za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego tocilizumab (RoActemra®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem, że koszt leczenia nie będzie wyższy niż koszt „terapii inicjującej” w leczeniu RZS, na okres dwóch lat, po których podmiot odpowiedzialny przedstawi dane dotyczące bezpieczeństwa leku. <u>Uzasadnienie:</u> Tocilizumab (Roactemra®) jest substancją o nowym mechanizmie działania (monoklonalne przeciwciało przeciw receptorowi IL-6), którego wprowadzenie w programie terapeutycznym poszerzy możliwości leczenia po niepowodzeniach uprzednich terapii dla chorych cierpiących na reumatoidalne zapalenie stawów. Rada Konsultacyjna uznała za wiarygodną analizę pośrednią przedstawioną przez wnioskodawcę w zakresie efektywności klinicznej, jednak z powodu zbyt krótkiego czasu stosowania preparatu zaleciła monitorowanie bezpieczeństwa w okresie 2 lat.	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego tocilizumab (RoActemra®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego. <u>Uzasadnienie:</u> Wprowadzenie do programów lekowych tocilizumabu może umożliwić skuteczne leczenie chorych, którzy nie odpowiadają na obecnie dostępne metody terapii. Realizacja wnioskowanej terapii w ramach programu zdrowotnego umożliwi skuteczniejsze monitorowanie bezpieczeństwa leczenia. Krótki okres czasu, który upłynął od chwili dopuszczenia tocilizumabu do obrotu może rodzić obawy wystąpienia działań niepożądanych z uwagi na niedokładnie poznany profil bezpieczeństwa produktu leczniczego oraz ryzyko wystąpienia powikłań. Prezes Agencji uważa za wskazane ściśle monitorowanie bezpieczeństwa terapii tocilizumabem w rozpatrywanym świadczeniu opieki zdrowotnej na przestrzeni dwóch lat, a następnie ponowną ocenę profilu bezpieczeństwa zarówno w odniesieniu do populacji pacjentów leczonych w ramach wnioskowanego programu zdrowotnego, jaki i wyników aktualnych światowych doniesień naukowych.
LEKI BIOLOGICZNE			
w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” jako świadczenia gwarantowanego	Stanowisko RK Nr 109/2011 z dnia 19 grudnia 2011 r. Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 93/2011 z dnia 19 grudnia 2011 r.	<u>Zalecenia:</u> RK uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” w nowym brzmieniu jako świadczenia gwarantowanego pod warunkiem obniżenia ceny terapii tocilizumabem do poziomu ceny terapii innymi biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby. <u>Uzasadnienie:</u> W proponowanym programie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, jako świadczenia gwarantowanego, w nowym kształcie, z uwzględnieniem substancji czynnej tocilizumab, pod warunkiem obniżenia kosztu terapii z zastosowaniem tej substancji czynnej, do poziomu kosztu terapii innymi biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby.

		<p>młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym prowadzone będą terapie stosowane w aktualnie działającym programie, pozytywnie zaopiniowane przez Radę Konsultacyjną w poprzednich stanowiskach oraz zostanie włączony nowy lek – tocilizumab – który również został już pozytywnie zarekomendowany przez Radę. Rada podtrzymuje zalecenie dotyczące obniżenia ceny tocilizumabu – dowody naukowe wskazują, że korzyści ze stosowania tego leku są porównywalne do korzyści ze stosowania pozostałych leków biologicznych, wobec czego koszt terapii tocilizumabem dla płatnika nie powinien być wyższy od kosztu pozostałych terapii biologicznych stosowanych w programie.</p>	<p><u>Uzasadnienie:</u> Leki biologiczne: adalimumab, etanercept, rytuksymab oraz infliksymab obecnie finansowane są w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym”. Przedłożony przez Ministra Zdrowia zmodyfikowany projekt programu wprowadza możliwość finansowania terapii reumatoidalnego zapalenia stawów nową substancją czynną - tocilizumabem. Stosowanie leków biologicznych w programie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (MIZS) stanowiło już przedmiot oceny Agencji Oceny Technologii Medycznych. Wszystkie substancje stosowane w omawianym programie, w tym tocilizumab, uzyskały pozytywne rekomendacje Agencji.</p>
<p>w zakresie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” w dotychczasowym brzmieniu z wykazu świadczeń gwarantowanych</p>	<p>Stanowisko RK Nr 108/2011 z dnia 19 grudnia 2011 r. Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 92/2011 z dnia 19 grudnia 2011 r..</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” w dotychczasowym brzmieniu z wykazu świadczeń gwarantowanych. <u>Uzasadnienie:</u> Pozytywna opinia Rady w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” z wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych ma umożliwić kwalifikację jako świadczenia gwarantowanego nowej wersji programu. Szczegółową argumentację w zakresie zasadności kwalifikacji nowego programu zawarto w odrębnym stanowisku (Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 109/2011 z dnia 19. grudnia 2011 r.).</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, w dotychczasowym kształcie. <u>Uzasadnienie:</u> Usunięcie przedmiotowego świadczenia związane jest z przygotowaniem dla Ministra Zdrowia Rekomendacji nr 93/20112 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 19 grudnia 2011 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, jako świadczenia gwarantowanego, w nowym brzmieniu. W przedłożonym nowym projekcie terapeutycznego programu zdrowotnego wprowadzono możliwość finansowania terapii reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) nową substancją czynną tj. tocilizumabem. W obecnie funkcjonującym programie finansowane są następujące substancje czynne: adalimumab, etanercept, rytuksymab oraz infliksymab. Wszystkie wyżej wymienione substancje czynne charakteryzują się udokumentowaną skutecznością w leczeniu chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów.</p>
rytuksymab			
<p>w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych/zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy</p>	<p>Stanowisko RK Nr 94/2011 z dnia 7 listopada 2011 r. Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 79/2011 z dnia 7 listopada</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK uważa za zasadne utrzymanie finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego rituximab (Mabthera®)” pod warunkiem znaczącego obniżenia ceny. <u>Uzasadnienie:</u> Rytuksymab powinien być finansowany ze</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego rituximab (Mabthera®)”. Jednocześnie warunkiem pozostawienia aktualnego sposobu finansowania przedmiotowej terapii jest</p>

wykorzystaniu produktu leczniczego rituximab (Mabthera®)”	2011 r.	środków publicznych jako lek kolejnego rzutu, po niepowodzeniu kuracji lekami syntetycznymi (I linia) oraz lekami anty-TNF alfa (II linia). Zaletą rytuksymabu jest inny mechanizm działania, rozszerzający możliwości terapii u chorych, którzy nie odpowiadają na wcześniej zastosowane metody leczenia. Efektywność kliniczna rytuksymabu we wspomnianym wskazaniu jest porównywalna do efektywności pozostałych leków stosowanych w Terapeutycznym Programie Zdrowotnym leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów. Rada Konsultacyjna nie widzi podstaw do usunięcia omawianego świadczenia z wykazu świadczeń gwarantowanych. Jednocześnie, mając na uwadze opłacalność i wpływ na budżet płatnika publicznego, Rada wydaje pozytywną rekomendację pod warunkiem znaczącego obniżenia ceny produktu.	znaczne obniżenie ceny produktu leczniczego. <u>Uzasadnienie:</u> Rytuksymab w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów jest finansowany w Polsce ze środków publicznych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym”. Zgodnie z wynikami opublikowanych doniesień naukowych efektywność kliniczna rytuksymabu w przedmiotowym wskazaniu jest porównywalna do efektywności klinicznej pozostałych leków stosowanych, zgodnie z wytycznymi, w tym wskazaniu. Z uwagi na mechanizm działania rytuksymabu znajduje on zastosowanie w drugiej lub trzeciej linii leczenia pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Mając na uwadze wpływ finansowania przedmiotowego świadczenia na budżet płatnika publicznego, Prezes Agencji zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, uważa za wskazane obniżenie ceny rytuksymabu.
<>			
w sprawie zmiany poziomu oraz sposobu finansowania, a także zmiany warunków realizacji świadczenia w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”	Stanowisko RK Nr 36/12/2010 z dnia 24 maja 2010 r. Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 17/2010 z dnia 24 maja 2010 r.	<u>Zalecenia:</u> RK uznaje za zasadną zmianę warunków realizacji świadczenia „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lekami modyfikującymi o dużej i umiarkowanej aktywności choroby w warunkach ambulatoryjnych” zgodnie z propozycją przedstawioną w zleceniu Ministra Zdrowia. <u>Uzasadnienie:</u> Rada uznała, że zaproponowane przez Ministerstwo Zdrowia zmiany są odzwierciedleniem aktualnej praktyki klinicznej, ich przeprowadzenie leży w interesie pacjentów a zapisy dotyczące leflunomidu są zgodne z poprzednim stanowiskiem Rady dotyczącym sposobu finansowania tej technologii medycznej.	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zmianę poziomu oraz sposobu finansowania, a także zmianę warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, w kształcie zaproponowanym w zleceniu Ministra Zdrowia z dnia 8 kwietnia 2010 r. (znak pisma: MZPLE- 460-9735-45/BRB/10). <u>Uzasadnienie:</u> Przeprowadzenie zmian zaproponowanych przez Ministerstwo Zdrowia leży w interesie pacjentów. Zaproponowane zmiany warunków realizacji świadczenia zostały uznane przez ekspertów klinicznych i konsultantów krajowych z dziedzin medycyny odpowiednich dla przedmiotowego świadczenia. Zgodnie z ww. zleceniem Ministra Zdrowia, w przedmiotowej sprawie nie jest konieczne opracowanie raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej.
<>			
w sprawie zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lekami modyfikującymi o dużej i umiarkowanej aktywności choroby w warunkach ambulatoryjnych”	Stanowisko RK Nr 35/12/2010 z dnia 24 maja 2010 r. Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 15/2010 z dnia 24 maja 2010 r.	<u>Zalecenia:</u> RK uznaje za zasadną zmianę warunków realizacji świadczenia „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lekami modyfikującymi o dużej i umiarkowanej aktywności choroby w warunkach ambulatoryjnych” zgodnie z propozycją przedstawioną w zleceniu Ministra Zdrowia. <u>Uzasadnienie:</u> Rada uznała, że zaproponowane przez Ministerstwo Zdrowia zmiany są odzwierciedleniem aktualnej praktyki klinicznej, ich przeprowadzenie leży w	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zmianę warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lekami modyfikującymi o dużej i umiarkowanej aktywności choroby w warunkach ambulatoryjnych”, realizowanego w zakresie programu zdrowotnego, w kształcie proponowanym zleceniem Ministra Zdrowia z dnia 8 kwietnia 2010 r. (znak pisma: MZ-PLE-460-9735-46/BRB/10). <u>Uzasadnienie:</u>

		<p>interesie pacjentów i nie będą miały one istotnego wpływu na budżet płatnika publicznego.</p>	<p>Zaproponowane zmiany warunków realizacji przedmiotowego świadczenia, realizowanego w ramach programu zdrowotnego, zostały uznane przez ekspertów klinicznych i konsultantów krajowych z dziedzin medycyny odpowiednich dla przedmiotowego świadczenia, a w opinii Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, „umożliwią skuteczne leczenie dzieci (...), w przypadkach, w których jedyną opcją było wnioskowanie o zgodę na leczenie biologiczne (...)”.</p> <p>Zaproponowane zmiany warunków realizacji świadczenia, w opinii Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, nie będą miały negatywnych skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych.</p> <p>Zgodnie z ww. zleceniem Ministra Zdrowia, w przedmiotowej sprawie nie jest konieczne opracowanie raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej.</p>
abatacept			
<p>w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego abatacept (Orencia®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p>Stanowisko RK Nr 12/4/2010 z dnia 15 lutego 2010 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 8/2010 z dnia 15 lutego 2010 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>RK uznaje za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego abatacept (Orencia®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Wniosek o poszerzenie programu terapeutycznego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów o preparat abatacept (Orencia®) był już rozpatrywany przez Radę Konsultacyjną, która uznała że nie ma wystarczających podstaw do finansowania ze środków publicznych abataceptu w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym przynajmniej jednym inhibitor TNF alfa. Obecnie podmiot odpowiedzialny nie przedstawił danych, które w ocenie Rady usunęłyby poprzednie zastrzeżenia do równoważności klinicznej abataceptu i rytuksymabu, a przedstawiona analiza pośrednia nie spełnia wszystkich wymagań krytycznych stawianych takim porównaniom. Ponadto, brak jest jeszcze pełnej oceny bezpieczeństwa stosowania abataceptu i Rada Konsultacyjna uważa, że przedstawione dane, nadal nie uzasadniają rekomendowania finansowania abataceptu ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego abatacept (Orencia®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W analizie ponownie zebranych i przedstawionych Agencji materiałów dowodowych uwagę zwraca brak bezpośrednich porównań wnioskowanego abataceptu z jego bezpośrednim komparatorem, technologią medyczną dotychczas powszechnie stosowaną w istniejącej praktyce klinicznej w kraju.</p> <p>W wypadku stosowania porównań pośrednich zaleca się, aby interpretacja wyników porównań pośrednich była bardzo ostrożna z uwagi na potencjalnie występujące różnice w metodyce badań, populacji, zakresie stosowanej interwencji. Ocena jakości danych przedstawionych wnioskodawcy nie jest pozytywna.</p> <p>Przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny analiza skuteczności wykonana na podstawie porównań pośrednich nie wskazuje istotnych statystycznie różnic dla analizowanych punktów końcowych. Skuteczność abataceptu w skojarzeniu z metotreksatem jest porównywalna do skuteczności terapii komparatywnej.</p>
<p>w sprawie finansowania abataceptu (Orencia®) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów z niewystarczającą</p>	<p>Stanowisko RK Nr 31/09/2008 z dnia 30 czerwca 2008 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>RK rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych stosowania abataceptu (Orencia®) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów z niewystarczającą</p>	

<p>odpowiedzią na leczenie innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym przynajmniej jednym inhibitorem TNF alfa</p>		<p>odpowiedzią na leczenie innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym przynajmniej jednym inhibitorem TNF alfa.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Stosowanie abataceptu u chorych z RZS nie zostało jeszcze dobrze przebadane. W szczególności zwraca uwagę brak bezpośrednich porównań z innym lekiem tej samej grupy. Jednocześnie częstość występowania działań niepożądanych jest znacząca. Leczenie abataceptem, który mógłby zastąpić stosowany obecnie rituksimab, mający podobny profil bezpieczeństwa i efektywność kliniczną, wiązałoby się z wyższymi kosztami. Dlatego należy uznać, że dostępne obecnie dane nie uzasadniają finansowania ze środków publicznych stosowania abataceptu we wnioskowanym wskazaniu.</p>	
tocilizumab			
<p>w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego tocilizumab (RoActemra®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p>Stanowisko RK Nr 13/4/2010 z dnia 15 lutego 2010 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 9/2010 z dnia 15 lutego 2010 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>RK uznaje za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego tocilizumab (RoActemra®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem, że koszt leczenia nie będzie wyższy niż koszt „terapii inicjującej” w leczeniu RZS, na okres dwóch lat, po których podmiot odpowiedzialny przedstawi dane dotyczące bezpieczeństwa leku.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Tocilizumab (Roactemra®) jest substancją o nowym mechanizmie działania (monoklonalne przeciwciało przeciw receptorowi IL-6), którego wprowadzenie w programie terapeutycznym poszerzy możliwości leczenia po niepowodzeniach uprzednich terapii dla chorych cierpiących na reumatoidalne zapalenie stawów. Rada Konsultacyjna uznała za wiarygodną analizę pośrednią przedstawioną przez wnioskodawcę w zakresie efektywności klinicznej, jednak z powodu zbyt krótkiego czasu stosowania preparatu zaleciła monitorowanie bezpieczeństwa w okresie 2 lat.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktu leczniczego tocilizumab (RoActemra®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Wprowadzenie do programów lekowych tocilizumabu może umożliwić skuteczne leczenie chorych, którzy nie odpowiadają na obecnie dostępne metody terapii.</p> <p>Realizacja wnioskowanej terapii w ramach programu zdrowotnego umożliwi skuteczniejsze monitorowanie bezpieczeństwa leczenia. Krótki okres czasu, który upłynął od chwili dopuszczenia tocilizumabu do obrotu może rodzić obawy wystąpienia działań niepożądanych z uwagi na niedokładnie poznany profil bezpieczeństwa produktu leczniczego oraz ryzyko wystąpienia powikłań.</p> <p>Prezes Agencji uważa za wskazane ściśle monitorowanie bezpieczeństwa terapii tocilizumabem w rozpatrywanym świadczeniu opieki zdrowotnej na przestrzeni dwóch lat, a następnie ponowną ocenę profilu bezpieczeństwa zarówno w odniesieniu do populacji pacjentów leczonych w ramach wnioskowanego programu zdrowotnego, jaki i wyników aktualnych światowych doniesień naukowych.</p>
<>			
<p>w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lekami modyfikującymi o dużej i umiarkowanej aktywności choroby w warunkach ambulatoryjnych”, w</p>	<p>Stanowisko RK Nr 19/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 12/2009 z dnia 14 grudnia 2009r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>RK uważa za zasadne zakwalifikowanie programu zdrowotnego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lekami modyfikującymi o dużej i umiarkowanej aktywności choroby w warunkach ambulatoryjnych”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Wnioskowane świadczenie było już przedmiotem obrad i zostało pozytywnie zaopiniowane przez Radę Konsultacyjną.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lekami modyfikującymi o dużej i umiarkowanej aktywności choroby w warunkach ambulatoryjnych”, w zakresie programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego, realizowanego zgodnie z warunkami realizacji zaproponowanymi w zleceniu Ministra Zdrowia z dnia 3</p>

zakresie programu zdrowotnego jako świadczenia gwarantowanego		W świetle zaprezentowanych danych, świadczenie to istotnie poprawiają dostęp pacjentów do nowoczesnych terapii w wymienionym schorzeniu.	listopada 2009 r. (znak pisma: MZ-PLE-460-9759-1/EM/09). <u>Uzasadnienie:</u> Świadczenie opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lekami modyfikującymi o dużej i umiarkowanej aktywności choroby w warunkach ambulatoryjnych”, w zakresie programu zdrowotnego, uzyskało pozytywną opinię członków Rady Konsultacyjnej AOTM dla zakwalifikowania go, jako świadczenia gwarantowanego, popartą stosownym stanowiskiem. Finansowanie ze środków publicznych przedmiotowego świadczenia istotnie poprawi dostęp pacjentów do nowoczesnych terapii w wymienionym schorzeniu, przy zapewnieniu należytego monitorowania pacjentów i optymalizacji wydatkowania finansowych środków publicznych.
ETANERCEPT, ADALIMUMAB, INFLIKSIMAB			
w sprawie finansowania ze środków publicznych w terapeutycznym programie zdrowotnym „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów” etanerceptu (Enbrel®), adalimumabu (Humira®), infliksimabu (Remicade®) oraz wyłonięcia „terapii inicjującej”	Stanowisko RK Nr 52/15/2008 z dnia 16 października 2008 r.	<u>Zalecenia:</u> RK rekomenduje kontynuowanie finansowania etanerceptu (Enbrel®), infl ksimumabu (Remicade®), adalimumabu (Humira®) w ramach pierwszego rzutu leczenia biologicznego reumatoidalnego zapalenia stawów w terapeutycznym programie zdrowotnym prowadzonym przez Narodowy Fundusz Zdrowia z uwzględnieniem wyboru w terapii inicjującej leku aktualnie najtańszego. <u>Uzasadnienie:</u> Na podstawie dostępnych analiz oraz opinii należy uznać, że efektywność kliniczna wszystkich wymienionych w rekomendacji leków przeciw TNFα jest podobna i że każdy z nich może być zastosowany przy rozpoczynaniu leczenia biologicznego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). Wobec tego stosowanie leczenia w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego finansowanego ze środków publicznych powinno rozpoczynać się od podania leku najmniej kosztownego. Wyniki analiz wskazują, że obecnie najmniej kosztowną terapią jest infl ksimumab.	

Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą, układową chorobą tkanki łącznej o podłożu immunologicznym. Charakteryzuje się nieswoistym zapaleniem przeważnie symetrycznych stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych. RZS prowadzi do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci. Zależnie od występowania lub nieobecności w surowicy autoprzeciwciał: czynnika reumatoidalnego (rheumatoid factor – RF) w klasie IgM i/lub przeciwciał przeciw cytrulinowanemu peptydowi (ACPA), wyróżnia się serologicznie dodatnią lub ujemną postać choroby. (Głuszko 2012)

Epidemiologia

Częstość występowania RZS w populacji ogólnej wynosi 0,3-1,5% (w Europie w populacji dorosłych 0,8%). Kobiety chorują 3 razy częściej niż mężczyźni. Najwięcej osób choruje w wieku 40-50 lat. (Szczeklik 2011). Zgodnie z opinią eksperta nowe zachorowania na świecie to około 0,5%-1,0%.

Liczba pacjentów w Polsce z rozpoznaniem RZS szacowana jest na 130-180 tys. (opinia eksperta na podstawie raportu NFZ). Rocznie pojawia się około 40/100 tys. osób nowych przypadków.

Etiologia i patogeneza

Etiologia choroby nie jest poznana. W rozwoju choroby odgrywają rolę czynniki środowiskowe (np. zakażenia, bakteryjne, wirusowe i mykoplazmatyczne), genetyczne (obecność antygenów MHC klasy II, zwłaszcza DRB1) zaburzenia immunologiczne oraz uwarunkowania hormonalne, na co wskazuje zwiększona zachorowalność wśród kobiet. Rozpoczęcie i podtrzymanie choroby jest prawdopodobnie związane z odpowiedzią limfocytów T CD45RO+(komórki pamięci) na nieznaną antygen (egzogenny lub własny) u osoby z predyspozycjami genetycznymi.

Pobudzone limfocyty T uwalniają cytokiny (m.in. IL-2, IFN- γ), aktywujące monocyty i makrofagi, uwalniające kolejne cytokiny (IL-1, TNF α) oraz czynniki wzrostu. Następstwem tych zjawisk jest pobudzenie fibroblastów, komórek śródbłonna i osteoklastów (komórek kościotwórczych). Wzrasta stężenie i aktywność COX-2. Wynikiem tych zjawisk jest powstawanie nacieków zapalnych w obrębie błony maziowej stawów (limfocyty, makrofagi, neutrofile).

TNF α i IL-1 β odgrywają kluczową rolę w patogenezie RZS. TNF α zwiększa ekspresję cząsteczek adhezyjnych śródbłonna, co powoduje zwiększone przenikanie limfocytów, makrofagów i neutrofilów do jamy stawowej; stymuluje wydzielanie metaloproteinaz odpowiedzialnych za destrukcję tkanki chrzęstnej i kostnej; pobudza wydzielanie IL-1 β i IL-6 czego następstwem jest reakcja ostrej fazy (niedokrwistość, nadpłytkowość, utrata masy ciała); uwrażliwia nocycyptywne włókna bólowe na prostaglandyny, przez co zwiększa ból. (Szczeklik 2001)

Klasyfikacja

Aktywność choroby, a także skuteczność stosowanej terapii oceniana jest najczęściej przy pomocy skali DAS 28 (Disease Activity Score – Stopień Aktywności Choroby). W obliczeniach pod uwagę brane są następujące czynniki:

- ilość bolących stawów
- ilość obrzękniętych stawów
- wartość OB
- stopień natężenia bólu określony przez pacjenta.

DAS28 \leq 2,6	2,6 < DAS28 \leq 3,2	3,2 < DAS28 \leq 5,1	DAS28 > 5,1
remisja	Niska aktywność RZS	Umiarkowana aktywność RZS	Duża aktywność RZS

Lek uważany jest za skuteczny, jeśli w okresie 3-6 miesięcy jego stosowania obniża wskaźnik DAS28 o ok. 1,2 punktu. (Bednarek 2009)

Obraz kliniczny

Przebieg choroby zależy od tego, w jaki sposób oddziałują na siebie wzajemnie elementy inicjujące chorobę oraz mechanizmy odpowiedzialne za jej rozwój. Zmiany zapalne w przebiegu RZS mają zwykle charakter symetryczny i dotyczą przede wszystkim małych, dystalnych stawów dłoni. Zmiany w stawach powstałe na skutek zapalenia prowadzą do niszczenia nasad kostnych oraz chrząstki stawowej (zmiany erozyjne), a w konsekwencji powodują postępujące upośledzenie funkcjonowania stawów. U pacjentów, u których RZS ma agresywny przebieg, zmiany zapalne mogą obejmować także inne stawy (w tym również duże, jak np. staw kolanowy, biodrowy, barkowy, czy stawy kręgosłupa). Szczególnie niebezpieczne są zmiany destrukcyjne w obrębie stawów kręgosłupa w odcinku szyjnym. Mogą one prowadzić do niestabilności tego odcinka, a w efekcie – do uszkodzenia rdzenia kręgowego, co może skutkować niedowładem i paraliżem. Choroba może prowadzić do nagłego zgonu na skutek uciśnięcia rdzenia przedłużonego, jeśli zmiany zwyrodnieniowe są ulokowane w obrębie dźwigacza i obrotnika (C1-C2) (Raczkiewicz-Papierska 2005). Zmiany zapalne towarzyszące przebiegowi RZS mogą objąć również inne narządy i układy. Przewlekły proces zapalny o charakterze układowym może skutkować włóknieniem płuc, opłucnej, osierdzia, a także zmianami zapalnymi naczyń. Te ostatnie zmiany mogą powodować neuropatię obwodową, są także odpowiedzialne za rozwój zapalenia twardówki, które potencjalnie może prowadzić do ślepoty (Nowak 2005). Innym skutkiem zmian zapalnych naczyń krwionośnych towarzyszących RZS jest większe ryzyko rozwoju miażdżycy tętnic, w tym również tętnic wieńcowych. Stąd u pacjentów z RZS występuje większe ryzyko choroby niedokrwiennej lub niewydolności serca (Olas 2006). Ponadto wskutek rozwoju choroby dochodzi do upośledzenia mobilności pacjentów. Brak ruchu oraz przewlekłe stosowanie glikokortykosteroidów systemowych (GKS) prowadzi również do rozwoju osteoporozy, która w populacji pacjentów z RZS występuje częściej niż w populacji ogólnej (Leszczyński 2007). Przebieg RZS ma charakter przewlekły i postępujący, z okresami remisji i zaostrzeń. Początek choroby jest najczęściej łagodny i trudny do wykrycia, ale u części pacjentów (do 25%

przypadków) choroba może się zaczynać w sposób ostry. RZS miewa różny przebieg. Może mieć charakter łagodny, samo ograniczający się, lecz może również charakteryzować się gwałtownie postępującą destrukcją stawów i zajęciem innych narządów. Taki ostry przebieg choroby prowadzi stopniowo do inwalidztwa, lub nawet – do przedwczesnej śmierci (*Filipowicz-Sosnowska 2002*).

Diagnostyka

Podstawą rozpoznania jest potwierdzenie zapalenia stawów w obrazie klinicznym i badaniach laboratoryjnych (OB ≥ 30 mm, zwiększenie stężenia białka CPR, niedokrwistość normocytowa i hipochromiczna) (*Zespół Ekspertów Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii 2008, Szczeklik 2011*). Kryterium pomocniczym jest występowanie cech zapalenia w MRI, scyntygrafii, czy badaniu ultrasonograficznym. U chorych z ujemnym wynikiem, oznaczenia przeciwciał przeciw peptydom cytrulinowym i/lub czynnika reumatoidalnego należy przeprowadzać regularnie, ale nie częściej niż co 6 miesięcy. U chorych z pozytywnym wynikiem w co najmniej jednym z wymienionych testów nie jest konieczne wykonywanie tych badań. Obowiązkowe badania radiologiczne (ewentualnie ultrasonograficzne lub MRI) stóp i rąk należy wykonywać nie częściej niż co 6 miesięcy, aż do czasu, gdy będzie możliwe rozpoznanie. Na chwilę obecną brak jest uzasadnienia dla wykonywania diagnostycznej artroskopii stawów objętych procesem zapalnym (*Szczeklik 2011*).

Leczenie i cele leczenia

Celem leczenia jest remisja choroby lub, gdy nie jest to możliwe, osiągnięcie co najmniej małej aktywności choroby. Zaleca się najwcześniejsze rozpoczęcie terapii w celu kontrolowania objawów RZS, a także ograniczenia zmian erozyjnych w stawach. W terapii stosowane są syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby LMPCh (m.in. metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna) oraz leki biologiczne z grupy inhibitorów TNF α (m.in. certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, adalimumab). Stosowane są także niesteroidowe leki przeciwzapalne w przypadku pojawienia się objawów RZS, m.in. podczas zmiany jednego LMPCh na drugi oraz okazjonalnie jeśli pojedyncze symptomy choroby nie ustępują (*EULAR 2010*). Cel terapeutyczny powinien być osiągnięty w ciągu 3, a najpóźniej 6 miesięcy. Im wcześniej wdrożone jest skuteczne leczenie, tym większe są szanse na uzyskanie celu leczenia i poprawę rokowania (tzw. okno terapeutyczne), zwłaszcza w aspekcie destrukcji stawów i sprawności chorego (*Głuszko 2012*).

Przebieg naturalny i rokowanie

U > 70% chorych z czynnym RZS, zajmującym wiele stawów, w ciągu 2 lat od początku choroby dochodzi do uszkodzenia stawów. Szacuje się, że co czwarty chory wymaga wszczęcia endoprotezy dużego stawu. Po 5 latach choroby zdolność do pracy traci około 50% chorych, a po 10 latach blisko 100%. Chorzy żyją około 7 lat krócej w porównaniu z populacją ogólną, głównie z powodu częstszego i wcześniejszego występowania chorób sercowo-naczyniowych, które stanowią najczęstszą przyczynę zgonów. Do remisji często dochodzi u kobiet w ciąży, choroba najczęściej ulega jednak zaostrzeniu w ciągu 3 miesięcy po porodzie (*Szczeklik 2011*).

|Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Simponi (golimumab), 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, poskórnie, 1 ampułko-strzykawka, EAN: 5909990717200 Simponi (golimumab), 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, podskórnie, 1 wstrzykiwacz, EAN: 5909990717187
Substancja czynna	golimumab
Droga podania	podskórnie
Mechanizm działania	Golimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, tworzącym stabilne kompleksy o dużym powinowactwie zarówno do rozpuszczalnej, jak i przez błonową postać 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 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	1 października 2009
Wnioskowane wskazanie	Reumatoidalne zapalenie stawów o przebiegu agresywnym
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. Łuszczycowe 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	
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 5. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	LECZENIE GOLIMUMABEM REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW O PRZEBIEGU AGRESYWNYM
----------------	--

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

<p>Cel programu</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Uzyskanie kontroli nad aktywnością choroby – indukcja i utrzymanie remisji (zgodnie z kryteriami EULAR); 2. Poprawa jakości życia chorych, poprzez umożliwienie pacjentom z reumatoidalnym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym, powrotu do pełnej aktywności życiowej, możliwie bez konieczności ciągłej terapii; 3. Zmniejszenie liczby powikłań stawowych i pozastawowych u pacjentów, jak również ograniczenie negatywnego wpływu działań niepożądanych, związanych z ciągłą farmakoterapią; 4. Ograniczenie niepełnosprawności chorych z powodu rzs; 5. 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.
<p>Kryteria włączenia do programu</p>	<p>Pacjent jest kwalifikowany do programu i kolejnych linii leczenia biologicznego przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>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.</p> <p>2. 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.</p> <p>Finansowanie zastosowania substancji czynnych wymienionych w opisie programu (z wyjątkiem metotreksatu podskórnego dla pacjentów uprzednio zakwalifikowanych do programu leczenia tą formą leku) następuje po dokonaniu kwalifikacji przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.</p> <p><u>Do programu kwalifikuje się:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) pacjentów w wieku 18 lat i powyżej; 2) pacjentów z agresywną postacią RZS, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby przez okres co najmniej 6 miesięcy każdym, w tym terapii maksymalnymi dawkami metotreksatu (ewentualnie w postaci podskórnej) przez okres przynajmniej 3 miesięcy (o ile nie było objawów nietolerancji, zmuszających do ich zmniejszenia); Okres leczenia metotreksatem, jako jednym z dwóch leków, musi uwzględniać dodatkowo okres dochodzenia do dawkowania maksymalnego. 3) pacjentów z RZS o agresywnym przebiegu choroby - stopień aktywności schorzenia określony jako DAS 28 większy niż 5,1, którego wartość była określona dwukrotnie w odstępie 1 miesiąca (w trakcie 2 badań lekarskich); nie dotyczy kwalifikacji do leczenia RZS lekiem drugiej linii, w przypadku niepowodzenia w leczeniu lub nietolerancji pierwszoliniowego leku biologicznego; 4) pacjentów z RZS z dominującym zajęciem kończyn dolnych, u których aktywność choroby wyrażona współczynnikiem DAS jest wyższa niż 3,7; 5) pacjentów z innymi niż wymienione w pkt 2 – 4 postaciami RZS, niezależnie od wartości DAS 28 i DAS: <ol style="list-style-type: none"> a) z zapaleniem błony naczyniowej oka, b) z postacią uogólnioną (Zespół Stilla), c) z RZS powikłanym krioglobulinemią, d) w innych uzasadnionych przypadkach po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych. <p>W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, leczenie biologiczne może być rozpoczęte jeszcze przed zakończeniem obowiązkowego dla pozostałych postaci RZS okresu leczenia klasycznymi lekami DMARD.</p> <p>W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki golimumabu.</p> <p><u>Zasady kwalifikacji do leczenia golimumabem</u></p> <p>Golimumab, w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), jest stosowany w pierwszej albo w drugiej linii leczenia pacjentów w wieku 18 lat i powyżej, z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS) o przebiegu agresywnym, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARDs) lub niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję dotychczasowego leczenia w ramach innych programów lekowych dedykowanych leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, pod warunkiem, że golimumab nie został zastosowany we wcześniejszej linii leczenia</p> <p>W trakcie całej terapii pacjenta lekami biologicznymi ramach programów lekowych dedykowanych leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym dopuszcza się zastosowanie kolejno nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa u tego pacjenta.</p> <p>C. Kryteria kwalifikacji do programu pacjentów leczonych uprzednio w ramach innych sposobów</p>

	<p>finansowania ze środków publicznych</p> <p>Do programu kwalifikowani są również pacjenci uprzednio leczeni w ramach farmakoterapii niestandardowej lub Jednorodnych Grup Pacjentów, golimumabem nieujęty wcześniej w opisach programów, jeżeli zostali zakwalifikowani zgodnie ze wskazaniami wymienionymi w programie, a lekarz posiada odpowiednią dokumentację.</p> <p>Pacjent jest kwalifikowany do ponownego leczenia lekiem, którego zastosowanie wywołało niski poziom aktywności choroby lub remisję.</p> <p>W przypadku gdy uprzednio zastosowane leczenie było zbyt krótkie, aby spowodowało niski poziom aktywności choroby lub remisję, w przypadku wystąpienia przerwy zmuszającej do zastosowania terapii od początku, należy ją kontynuować z użyciem leku wskazanego przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.</p> <p>Warunkiem kwalifikacji do programu jest wykazanie w dokumentacji medycznej spełnienia przez chorego w momencie wdrożenia leczenia kryteriów kwalifikacji obowiązujących w obecnym programie i adekwatnej odpowiedzi na leczenie, rozumianej jako zmniejszenie DAS28 lub DAS o wartość większą niż 1,2, po pierwszych 3 miesiącach terapii golimumabem oraz stwierdzana w trakcie każdego następnego badania lekarskiego wykonywanego po każdym następnym 6 miesiącach terapii, począwszy od pierwszego badania, podczas którego stwierdzono adekwatną odpowiedź na leczenie.</p>
<p>Kryteria ponownego włączenia do programu</p>	<p>Świadczeniobiorca, u którego zaprzestano podawania leku wymienionego w programie i zastosowanego zgodnie z jego zapisami, z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby lub remisji i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót choroby (u chorych na RZS wzrost wartości DAS28 lub DAS o więcej niż 1,2 w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia leku, z tym że DAS 28 nie może być mniejsze niż 3,2, a DAS niż 2,4), jest włączany do leczenia w ramach programu bez wstępnej kwalifikacji. Pacjent jest włączany do ponownego leczenia lekiem, którego zastosowanie wywołało niski poziom aktywności choroby lub remisję.</p> <p><u>Kryteria i warunki zamiany terapii</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjent będący w trakcie terapii przy użyciu golimumabu i u którego występuje adekwatna odpowiedź na prowadzoną terapię, nie ma zamienianej aktualnie stosowanej terapii na inną. 2. Terapia jest prowadzona w najniższej dawce, zarejestrowanej jako skuteczna. 3. Każdorazowo zmiana terapii na terapię innym lekiem wymaga uzyskania zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych. 4. Zamiana terapii pierwszoliniowej na terapię inną cząsteczką leku biologicznego (stosowaną razem z metotreksatem, lub jako monoterapia) wymienioną w programach lekowych dedykowanych leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, możliwa jest tylko w następujących sytuacjach: <ol style="list-style-type: none"> 1) brak skuteczności stosowania terapii pierwszoliniowej po 3 miesiącach jej stosowania; 2) wystąpienie nadwrażliwości na aktywną cząsteczkę leku biologicznego lub substancje pomocnicze; 3) wystąpienie nadwrażliwości na cząsteczkę metotreksatu lub wystąpieniem działań niepożądanych związanych z podaniem metotreksatu i w związku z tym brak możliwości zastosowania aktywnej cząsteczki leku biologicznego jeżeli ta musi być stosowana wraz z metotreksatem; 4) wystąpienie istotnych działań niepożądanych związanych z podaniem aktywnej cząsteczki leku biologicznego, których uniknięcie jest możliwe oraz potwierdzone naukowo po podaniu innej cząsteczki leku biologicznego; 5) stwierdzenie innych, potwierdzonych badaniem lekarskim pacjenta (wykonanym w związku z realizacją programów lekowych dedykowanych leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym) przeciwwskazań do podawania aktywnej cząsteczki leku biologicznego lub metotreksatu. 6) pkt 2,3 i 5 maja zastosowanie także w kolejnych liniach leczenia
<p>Kryteria wyłączenia z programu i przeciwwskazania do kwalifikacji i ponownego włączenia do programu</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) stwierdzenie ciąży, okres karmienia; 2) nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą; 3) niewydolność serca (powyżej II klasy NYHA); 4) czynne ciężkie zakażenia 5) przebyte infekcje, takie jak zapalenie wątroby, płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek w okresie ostatnich 3 miesięcy; 6) przebyte zakażenia oportunistyczne w okresie ostatnich 2 miesięcy, aktywne infekcje spowodowane Cytomegalowirusem, Pneumocystis carini, oporne na leki atypowych mykobakterii, zakażenia grzybicze; 7) udokumentowana infekcja HIV; 8) nasilenie się objawów niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby w trakcie leczenia; 9) stwierdzone choroby demielinizacyjne; 10) wystąpienie pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej; 11) stwierdzone stany przedrakowe, choroby nowotworowe, także rozpoznane i wyleczone w okresie ostatnich 5 lat; 12) obecność aktywnej choroby alkoholowej, poalkoholowego uszkodzenia wątroby lub obecność każdej innej przewlekłej choroby wątroby. <p>Pacjenci leczeni golimumabem otrzymują specjalną Kartę Bezpieczeństwa.</p>
<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p>Golimumab podaje się podskórnie w dawce 50 mg w dawce 50 mg raz na miesiąc (± 1 dzień).tego samego dnia każdego miesiąca.</p> <p>Leczenie golimumabem wymaga równoczesnego podawania metotreksatu. Metotreksat (w formie doustnej lub podskórnej) należy podawać w dawce 25 mg/tydzień, jeżeli taka dawka jest tolerowana. Ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka zakażenia, a także wystąpienia innych potencjalnych interakcji farmakologicznych, nie zaleca się podawania golimumabu równocześnie z innymi lekami</p>

	biologicznymi stosowanymi w leczeniu takich samych schorzeń.
Kwalifikacja i monitorowanie leczenia	<p>Badania przy kwalifikacji</p> <p>W ramach kwalifikacji świadczeniobiorcy do udziału w programie konieczne jest wykonanie następujących badań:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) czynnik reumatoidalny w surowicy – u pacjentów z RZS; 2) morfologia krwi; 3) płytki krwi (PLT); 4) odczyn Biernackiego (OB); 5) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 6) aminotransferaza alaninowa (AlAT); 7) stężenie kreatyniny w surowicy; 8) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); 9) badanie ogólne moczu; 10) próba tuberkulinowa lub Quantiferon test; 11) obecność antygenu HBS; 12) przeciwciała anti-HCV; 13) obecność antygenu wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo); 14) stężenie elektrolitów w surowicy; 15) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 3 miesięcy przed kwalifikacją); 16) EKG z opisem; 17) dwukrotne obliczenie wartości wskaźnika DAS 28 lub DAS w RZS, w odstępie 1 miesiąca; ostatnie oznaczenie nie wcześniej niż dwa tygodnie przed podaniem pierwszej dawki leku; 18) u kobiet zaleca się wykonanie mammografii lub USG piersi. <p>W celu monitorowania leczenia wykonuje się nie rzadziej, niż w wyznaczonych terminach następujące badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) u pacjentów z RZS po 90 dniach (+/- 14 dni) od podania pierwszej dawki terapii pierwszoliniowej należy oznaczyć: <ol style="list-style-type: none"> a) morfologię krwi, b) odczyn Biernackiego (OB), c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP), d) stężenie kreatyniny w surowicy oraz obliczyć wartość wskaźnika DAS 28 lub DAS. <p>W przypadku kontynuowania terapii wszystkie wymienione powyżej badania należy powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (± 14 dni).</p> <ol style="list-style-type: none"> 2) u pacjentów z RZS w przypadku zastosowania terapii drugiej linii po kolejnych 90 dniach (+/- 14 dni) od podania pierwszej dawki leku drugiej linii należy oznaczyć: <ol style="list-style-type: none"> a) morfologię krwi, b) odczyn Biernackiego (OB), c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP), d) stężenie kreatyniny w surowicy oraz obliczyć wartość wskaźnika DAS 28 lub DAS. <p>W przypadku kontynuowania terapii badania należy powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (+/- 14 dni).</p> <p>Co najmniej raz na 365 dni należy wykonać EKG i RTG klatki piersiowej.</p>
Kryteria zakończenia udziału w programie terapii biologicznej lub zakończenia udziału w danej linii terapii biologicznej	<ol style="list-style-type: none"> a) uzyskanie przez pacjenta niskiej aktywności choroby, stwierdzonej w trakcie badania monitorującego, utrzymującej się przez okres przekraczający 6 miesięcy; miernikiem uzyskania niskiej aktywności choroby lub remisji jest, zgodnie z kryteriami EULAR, DAS 28 mniejszy niż 3,2, w przypadku konieczności zastosowania użytego w programie wskaźnika DAS, miernikiem niskiej aktywności choroby jest, zgodnie z kryteriami EULAR, DAS mniejszy lub równy 2,4; po tym okresie zaprzestaje się podawania pacjentowi leku biologicznego oraz wykonuje się badania zgodne z opisem programu, celem potwierdzenia wystąpienia remisji; w powyższej sytuacji, u pacjenta z niskim poziomem aktywności choroby lub w remisji należy utrzymać lub wdrożyć terapię innym lekiem modyfikującym przebieg choroby; częsteczką preferowaną jest metotreksat, b) brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie t.j.: stwierdzenie po pierwszych 3 miesiącach terapii pierwszoliniowej golimumabem braku zmniejszenia DAS 28 lub DAS o więcej niż 1,2, c) brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzone po pierwszych 3 miesiącach terapii golimumabem, licząc od momentu zastosowania pierwszej dawki po ponownym włączeniu pacjenta do leczenia po zakończeniu okresu remisji (stwierdzenie braku zmniejszenia DAS28 lub DAS o więcej niż 1,2), d) w przypadku uprzedniego dokonania zmiany terapii pierwszoliniowej z powodu nieskuteczności po 3 miesiącach na golimumab – brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie (stwierdzenie po kolejnych 3 miesiącach terapii braku zmniejszenia DAS 28 lub DAS o więcej niż 1,2), e) utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie (stwierdzona w trakcie każdego kolejnego badania lekarskiego wykonywanego po każdym następnym 6 miesiącach terapii, począwszy od pierwszego badania, podczas którego stwierdzono adekwatną odpowiedź na leczenie), rozumiana jako brak zmniejszenia DAS28 lub DAS o wartość równą lub większą niż 1,2, w stosunku do wartości stwierdzonej podczas przeprowadzonej wcześniejszej kontroli,

	f) wystąpienie działań niepożądanych, takich jak: - reakcja alergiczna na lek, - zakażenie o ciężkim przebiegu, - objawy niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby, - pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna, - stwierdzenie choroby nowotworowej.
Czas leczenia w programie	Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu (kryteria zakończenia udziału w programie terapii biologicznej lub zakończenia udziału w danej linii terapii biologicznej) określają czas leczenia w programie.

| Ocena analizy klinicznej

|3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu...<wnioskowane wskazanie>

Kra /region	Organizacja/ rok	Rekomendowane interwencje
Polska	Głuszko 2012	<ul style="list-style-type: none"> - Celem leczenia jest remisja choroby lub gdy nie jest to możliwe osiągnięcie co najmniej małej aktywności choroby w ciągu 3-6 miesięcy. - Leczenie syntetycznymi LMPCh należy rozpocząć niezwłocznie po rozpoznaniu RZS, ponieważ dzięki nim można uzyskać stan bardzo małej aktywności choroby lub remisję u istotnego odsetka pacjentów. - Metotreksat w dawce 20–30 mg, zależnej od skuteczności i tolerancji, powinien być lekiem pierwszego wyboru u pacjentów z aktywnym RZS. Metotreksat jest uważany za lek podstawowy w leczeniu RZS, zarówno ze względu na jego skuteczność w monoterapii, jak i zdolność do zwiększania skuteczności biologicznych LMPCh stosowanych w leczeniu skojarzonym, a także z uwagi na korzystny profil bezpieczeństwa w długim okresie - Jeżeli wystąpią przeciwwskazania do stosowania MTX, jego nieskuteczność lub nietolerancja, jako LMPCh pierwszego wyboru należy rozważyć leflunomid, sulfasalazynę lub sole złota w postaci wstrzyknięć domięśniowych. Leki przeciwmalaryczne mogą mieć pewną wartość u pacjentów z bardzo niewielkim nasileniem choroby, jak również u osób, u których występują przeciwwskazania do stosowania innych LMPCh. - U chorych dotychczas nieleczonych LMPCh, niezależnie od stosowania GKS, można preferować monoterapię syntetycznym LMPCh, a nie terapię skojarzoną tymi lekami. - Glikokortykosteroidy dodane w małej lub średniej dawce do monoterapii syntetycznym LMPCh (albo do terapii skojarzonej syntetycznymi LMPCh) przynoszą korzystne efekty modyfikujące chorobę. Zaobserwowano skuteczność dodania GKS w dawkach < 10 mg/dobę do LMPCh. Alternatywnie można rozważyć większe dawki GKS w krótkich odstępach czasu. Stosując GKS, należy rozważyć ich liczne działania niepożądane. - Jeśli cel leczenia nie został osiągnięty po zastosowaniu pierwszego LMPCh, a u pacjenta występują czynniki złej prognozy (wysokie miana autoanticiał RF i/lub ACPA, duża aktywność choroby, wczesne nadżerki stawowe), należy rozważyć dodanie biologicznego LMPCh, jeśli te czynniki nie występują – zmianę dotychczas stosowanego syntetycznego LMPCh na inny lek z tej grupy. Można zastosować w skojarzeniu 2 (lub więcej) syntetyczne LMPCh. - U chorych, u których odpowiedź na leczenie MTX i/lub innymi syntetycznymi LMPCh w połączeniu z GKS a bo bez GKS jest niedostateczna, powinno się rozpocząć leczenie biologicznym LMPCh. Aby zwiększyć skuteczność, inhibitor TNF powinien być stosowany w skojarzeniu z MTX lub innym LMPCh, jeśli MTX jest przeciwwskazany. Adalimumab, etanercept i tocilizumab mogą być wyjątkowo stosowane w monoterapii. - Chorzy na RZS, którzy nie zareagowali na leczenie pierwszym inhibitorem TNF, powinni otrzymać inny inhibitor TNF lub abatacept, lub rytuksymab, lub tocilizumab. - W przypadku opornego na leczenie, ciężkiego RZS lub przeciwwskazań do stosowania leków biologicznych albo uprzednio wymienionych syntetycznych LMPCh można rozważyć zastosowanie azatiopryny lub cyklosporyny A (wyjątkowo cyklofosfamidu) w monoterapii bądź w skojarzeniu z niektórymi wyżej wymienionymi lekami. Należy jednak pamiętać o ich toksyczności. - Intensywne leczenie farmakologiczne należy rozważyć u każdego chorego, a szczególnie u chorych, u których występują czynniki złej prognozy. - W wyborze terapii powinno się brać pod uwagę nie tylko aktywność choroby, ale także takie czynniki, jak progresja zmian strukturalnych, choroby towarzyszące i bezpieczeństwo leczenia. <p><u>Algorytm leczenia zgodny z wytycznymi EULAR 2010.</u></p>
Polska	Zespół Ekspertów Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii 2008	<ul style="list-style-type: none"> - W każdym przypadku aktywnego zapalenia stawów (po wykluczeniu tła infekcyjnego) należy zastosować glikokortykosteroidy w dawce pozwalającej na opanowanie objawów zapalenia. Jeśli jest to możliwe, po uzyskaniu odpowiedzi klinicznej należy stopniowo redukować ich dawkę, aż do pełnego odstawienia. W przypadku leczenia dawkami większymi niż 7,5 mg prednizonu i dłużej niż 3 mies. należy jednocześnie stosować profilaktykę osteoporozy oraz innych działań niepożądanych. - We wczesnym reumatoidalnym zapaleniu stawów jednocześnie z glikokortykosteroidami, traktowanymi jako leczenie pomostowe, należy wprowadzić leczenie modyfikujące przebieg choroby. W niezróżnicowanym zapaleniu stawów leczenie modyfikujące przebieg choroby należy wprowadzić od 4. mies. trwania zapalenia. - O wyborze leku modyfikującego przebieg choroby decydują współistniejące u chorego inne choroby, należy uwzględnić charakterystykę produktu, aspekt prokreacji i potencjalne zagrożenie teratogenne. - Lekiem preferowanym jest metotreksat, którego dawka początkowa wynosi 10 mg/tydz. i jest zwiększana w odstępach miesięcznych do dawki pozwalającej na uzyskanie remisji, jednak nie większej niż 25 mg/tydz. W przypadku nietolerancji postaci doustnej należy podjąć próbę leczenia pozajelitowego. Po uzyskaniu odpowiedzi klinicznej i odstawieniu glikokortykosteroidów dawkę metotreksatu należy zmniejszać do dawki podtrzymującej. W trakcie leczenia metotreksatem konieczna jest suplementacja kwasem foliowym w jednorazowej dawce tygodniowej 5–15 mg (z wykluczeniem dnia, w którym jest podawany metotreksat). - W przypadku przeciwwskazań lub toksyczności metotreksatu należy rozważyć podanie leflunomidu.

w ramach programu lekowego: „Leczenie golimumabem reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”

		<p>- Wobec nieskuteczności monoterapii jednym z dwóch powyższych leków zalecane jest leczenie skojarzone kilkoma lekami modyfikującymi przebieg choroby. W zależności od współistniejących przeciwwskazań i uprzednich doświadczeń u chorego proponowane są następujące połączenia – metotreksat z leflunomidem, metotreksat z cyklosporyną, metotreksat z sulfasalazyną i chlorochiną, ewentualnie inne. W leczeniu skojarzonym należy stosować zalecane dawki. Mimo braku danych o zwiększonej toksyczności tego postępowania, w pierwszym okresie należy zwrócić uwagę na możliwość nakładania się działań niepożądanych. Po uzyskaniu odpowiedzi klinicznej i odstawieniu glikokortykosteroidów należy zredukować dawkę leku uprzednio nieskutecznego w monoterapii.</p> <p>- W przypadku braku skuteczności tego leczenia (wcześniej u chorych młodych i/lub z agresywnym przebiegiem RZS) należy wdrożyć leczenie antycytokinowe (np. infliksymab, etanercept, adalimumab i inne). Powinno ono być skojarzone z podawaniem metotreksatu w pełnych dawkach, wyjątkowo ze stosowaniem innych leków immunosupresyjnych lub modyfikujących przebieg choroby. Leki te można stosować w monoterapii (nie dotyczy infl ksymabu), ale należy spodziewać się ich mniejszej skuteczności.</p> <p>- Jeżeli powyższe postępowanie nie jest skuteczne, należy rozważyć leczenie rytuksymabem lub abataceptem.</p> <p>- W okresach zaostrzeń uzasadnione jest podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, wraz z zastosowaniem gastroprotekcji.</p> <p>- W wybranych przypadkach, przy niepełnej skuteczności leczenia farmakologicznego i utrzymywaniu się zapalenia tylko w pojedynczym stawie, można rozważyć synowiortezę lub synowektomię.</p>
Francja	Haute Autorité de Santé 2007	<p>- Zaleca się jak najwcześniejsze rozpoczęcie terapii LMPCh wśród pacjentów z zapaleniem wielu stawów trwającym co najmniej 6 tygodni lub z erozyjnym zapaleniem wielu stawów (C).</p> <p>- Jako LMPCh pierwszego wyboru zalecany jest metotreksat, początkowa dawka powinna wynosić co najmniej 10 mg/tydzień, w zależności od BMI pacjenta i funkcjonowania nerek. W przypadku niesatysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie dopuszcza się zwiększenie dawki (maksymalnie do 25 mg/tydzień) (B).</p> <p>- Dopuszczane jest stosowanie innych LMPCh, takich jak leflunomid (20 mg/dzień) i sulfasalazyna (w dawce 1 g/dzień zwiększanej w tygodniowych odstępach do 2-3 g/dzień) (A).</p> <p>- W przypadku ciężkiej postaci RZS, jako terapię pierwszego wyboru zaleca się anty-TNF-α (adalimumab, etanercept lub infliksimab), najlepiej w skojarzeniu z metotreksatem (A) lub terapię kombinowaną, np. metotreksat + sulfasalazyna + hydroksychlorochinina z kortykosteroidami (A). Nie zaleca się monoterapii infliksymabem (C).</p> <p>- W szczególnych przypadkach dopuszcza się zastosowanie anty-TNF-α wśród pacjentów nieleczonych wcześniej LMPCh z bardzo zaawansowaną postacią RZS, zwłaszcza ze zmianami radiologicznymi (A).</p> <p>Terapia drugiego rzutu</p> <p>- Jeśli jako lek pierwszego wyboru stosowano metotreksat, zaleca się zmianę na leflunomid (20 mg/dzień) (A) i sulfasalazynę (w dawce 1 g/dzień zwiększanej w tygodniowych odstępach do 2-3 g/dzień) (A).</p> <p>- Metotreksat, jeśli nie był stosowany jako lek pierwszego wyboru (A).</p> <p>- Anty-TNF-α (adalimumab, etanercept lub infliksimab) w monoterapii (B) lub najlepiej w skojarzeniu z metotreksatem (A), bądź innym LMPCh.</p> <p>- Terapia kombinowana, jeśli stosowanie anty TNF-α jest niewskazane, np.</p> <ul style="list-style-type: none"> •metotreksat + sulfasalazyna (C), •metotreksat + cyklosporyna (C), •metotreksat + sulfasalazyna + hydroksychlorochinina (C), •metotreksat i leflunomid (C), •metotreksat i sole złota (C). <p>- W ciężkich postaciach RZS jako leczenie drugiego rzutu zaleca się anty TNF-α, najlepiej w skojarzeniu z metotreksatem (A).</p>
Europa	EULAR 2010	<p>- Zaleca się jak najwcześniejsze rozpoczęcie terapii LMPCh.</p> <p>- Metotreksat powinien być włączony do I linii leczenia. W przypadku przeciwwskazań, należy zastosować następujące LMPCh: leflunomid, SSZ lub sole złota</p> <p>- U pacjentów nie leczonych wcześniej LMPCh, wskazana jest monoterapia zamiast leczenia złożonego z 2 syntetycznych LMPCh.</p> <p>- GKS w połączeniu z niskimi/umiarkowane wysokimi dawkami LMPCh zwiększają skuteczność leczenia, ale powinny być stosowane jak najkrócej.</p> <p>- Jeśli cel terapii nie zostaje osiągnięty po zastosowaniu LMPCh, należy rozważyć dodanie leków biologicznych (przy obecności złych czynników prognostycznych). Przy braku złych czynników prognostycznych należy rozważyć zastosowanie innego leku z grupy syntetycznych LMPCh.</p> <p>- U pacjentów nie odpowiadających na metotreksat i/lub inne syntetyczne LMPCh, z lub bez GKS, należy włączyć dodatkowo leki biologiczne (adalimumab, certolizumab, etanercepty, golimumab, infliximab). Leczenie to powinno być skojarzone z metotreksatem.</p> <p>- Pacjenci, u których pierwszy zastosowany inhibitor TNFα okazał się nieskuteczny, powinni otrzymać inny lek z tej grupy (abatacept, rituksimab lub tocilizumab)</p> <p>- W ciężkiej, opornej na leczenie postaci RZS lub w przypadku przeciwwskazań do leczenia biologicznego lub syntetycznych LMPCh (leflunomid, SSZ, sole złota, metotreksat) można zastosować inne LMPCh – azatiopryna, cyklosporyna A (wyjątkowo cyklofodamid)</p> <p>Algorytm leczenia:</p>





w ramach programu lekowego: „Leczenie golimumabem reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”

		<p>Faza I (postępowanie po zdiagnozowaniu RZS):</p> <ul style="list-style-type: none"> • u chorych bez przeciwwskazań do stosowania MTX podawać lek w dawkach 20–30 mg/tydzień z GKS lub bez nich • u chorych z przeciwwskazaniami do MTX lub nietolerancją MTX zastosować leflunomid lub SSZ, lub domięśniowe preparaty soli złota, z GKS lub bez nich • kontynuowanie leczenia w przypadku jego skuteczności • przy niepowodzeniu leczenia przejść do fazy II <p>Faza II (niepowodzenie leczenia fazy I):</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyodrębnia się chorych z czynnikami złej prognozy i bez • chorzy z czynnikami złej prognozy (wysokie stężenie czynnika reumatoidalnego/przeciwciał przeciwko cytrulinowanym peptydom, bardzo duża aktywność choroby, wczesne uszkodzenie stawów) powinni być leczeni lekiem biologicznym (w szczególności inh bitorem TNF: adalimumab, etanercept, certolizumab, golimumab, infliksimab) w skojarzeniu z syntetycznym LMPCh • chorzy bez czynników złej prognozy powinni mieć zastosowany drugi syntetyczny LMPCh: leflunomid, SSZ, MTX lub domięśniowe preparaty złota w monoterapii lub ewentualnie w skojarzeniu (z GKS lub bez). W przypadku niepowodzenia należy dodać lek biologiczny (w szczególności inh bitor TNF). • przy niepowodzeniu leczenia przejść do fazy III <p>Faza III (niepowodzenie leczenia fazy II)</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana inhibitora TNF na drugi w skojarzeniu z LMPCh • zastąpienie inhibitora TNF abataceptem, lub rytuksymabem, lub toclizumabem w skojarzeniu z syntetycznymi LMPCh lub bez w przypadku toclizumabu
Szkocja	SIGN 2011	<p>Zaleca się najwcześniejsze rozpoczęcie terapii LMPCh w celu kontrolowania objawów RZS, a także ograniczenia zmian radiologicznych (B).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Możliwie najniższe dawki NLPZ (B). - W przypadku dobrej odpowiedzi na LMPCh zaleca się wycofanie NLPZ (B). - Niskie dawki doustnych kortykosteroidów w skojarzeniu z LMPCh w celu minimalizacji objawów i ograniczenia zmian radiologicznych (A). - U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim nasileniem choroby zaleca się comiesięczne kontrole do czasu zmniejszenia nasilenia RZS lub remisji (B) i terapię LMPCh (B). - Metotreksat i sulfasalazyna są lekami pierwszego wyboru ze względu na ich skuteczność i profil toksyczności (A). - Zaleca się długotrwałą terapię LMPCh u pacjentów z wczesną postacią RZS w celu kontrolowania objawów choroby (B). - U pacjentów nieodpowiadających na inicjujące leczenie LMPCh zaleca się raczej terapię kombinowaną LMPCh niż sekwencyjną monoterapię LMPCh (A). - Nie zaleca się stosowania TNF-α w ciężkim, aktywnym i postępującym RZS u pacjentów nieleczonych wcześniej metotreksatem lub innymi LMPCh
Hiszpania	GUIPCAR 2011	<ul style="list-style-type: none"> - W pierwszej linii leczenia zalecany jest MTX (20-25 mg/tydz. Przez 3-4 miesiące) ze względu na profil bezpieczeństwa i skuteczności. W niektórych przypadkach uzasadnione jest leczenie za pomocą innych LMPCh dla których wykazano pozytywny wpływ na kontrolę oznak i objawów choroby oraz opóźniają progresję radiologiczną choroby. - W przypadku wczesnego RZS bez złych czynników rokowniczych dopuszczalne jest rozpoczęcie leczenia innym LMPCh o mniejszej toksyczności lub z łatwiejszą kontrolą działań niepożądanych np. leki przeciwmalaryczne lub sulfasalazyna. - Rozpoczęcie leczenia za pomocą terapii skojarzonej MTX z inhibitorem TNF może być wskazane we wczesnym RZS przyczyniającego się przypuszczalnie do niesprawności. - W przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie maksymalną dawką MTX zalecane zastąpienie lub dodanie do MTX leflunomidu, sulfasalazyny lub inhibitora TNF. W przypadku toksycznego działania MTX, wymagającego odstawienia leku zalecane jest zastosowanie leflunomidu, sulfasalazyny lub inh bitora TNF. - Inne leki biologiczne takie jak abatacept czy rytuksmab stanowią alternatywę u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie lub doświadczyli toksycznego działania jednego lub więcej inh bitorów TNF. <p>GKS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zalecane w początkowej fazie choroby, w niskich dawkach i zawsze w skojarzeniu z LMPCh. - Mogą stanowić leczenie pomostowe, w oczekiwaniu na odpowiedź na leczenie LMPCh. - Przy stosowaniu GKS dłużej niż 3 miesiące należy wdrożyć profilaktykę przeciwko osteoporozie (witamina D, wapń itp.) - Dostawowe podawanie GKS jest niezbędne przy chronicznym stanie zapalnym stawów, minio dobrej odpowiedzi na LMPCh. <p>NLPZ:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zalecane w przypadku pojawienia się objawów RZS, m.in. podczas zmiany jednego LMPCh na drugi oraz okazjonalnie jeśli pojedyncze symptomy choroby nie ustępują, mimo zadowalającej odpowiedzi na leczenie LMPCh. Konieczność ciągłego stosowania NLPZ świadczy o niedostatecznej kontroli choroby.

Niemcy	AWMF 2012	Zaleca się stosowanie wytycznych EULAR 2012. AWMF rekomenduje jednak stosowanie MTX w początkowej fazie leczenia w dawkach 15 mg/tydzień zawsze z GKS (prednizolon); GKS po pierwszych tygodniach należy powoli odstawić. Ponadto nie są już wymieniane sole złota w algorytmach leczenia.
Kanada	CRA 2011	<p>Celem leczenia jest uzyskanie remisji lub gdy jest to nie możliwe minimalnej aktywności choroby. U pacjentów aktywnym RZS należy monitorować aktywność choroby co 1-3 miesięcy. Terapię za pomocą tradycyjnych i biologicznych LMPCh należy dostosowywać co 3-6 miesięcy, do momentu gdy nie osiągnię się celu terapeutycznego.</p> <p>GKS: Mogą zostać dołączone do terapii LMPCh jako część leczenia początkowego RZS lub jako terapia pomostowa, w trakcie oczekiwania na efekt leczenia LMPCh. Powinny być stosowane w najmniejszym możliwych dawkach i jak najkrócej.</p> <p>LMPCh: Leczenie należy rozpocząć od LMPCh. MTX jest lekiem pierwszego wyboru ze względu na jego skuteczność i bezpieczeństwo, w przypadku braku przeciwwskazań. Rozpoczęcie leczenia od terapii skojarzonej należy rozważyć zwłaszcza u pacjentów z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi, chorobą o umiarkowanej i ciężkiej aktywności oraz u pacjentów u których choroba niedawno się rozpoczęła. Leczenie skojarzone powinno się rozważyć u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na monoterapię. MTX powinien być lekiem podstawowym w leczeniu skojarzonym, gdy brak przeciwwskazań. Leczenie skojarzone bez MTX można rozważyć w indywidualnych przypadkach.</p> <p>Glikokortykosteroidy (doustne, domięśniowe lub dostawowe) mogą być dodane do LMPCh w ramach wstępnej strategii leczenia. Glikosteroidy należy stosować w najmniejszej możliwej dawce.</p> <p>Leki biologiczne: Terapia lekami biologicznymi jest rozważana u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi (umiarkowana/wysoka aktywność choroby) na leczenie za pomocą co najmniej 2 LMPCh (w tym MTX, jeśli brak przeciwwskazań) w monoterapii lub leczeniu skojarzonym, po 3 miesiącach leczenia dawką docelową. Skojarzenie z MTX jest zalecane dla poprawy skuteczności leczenia.</p> <p>W wyjątkowych okolicznościach, włączając pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii LMPCh lub wysoką aktywnością choroby oraz niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi, inhibitory TNF mogą być opcją terapeutyczną, w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na LMPCh w monoterapii lub u pacjentów wcześniej nie leczonych LMPCh.</p> <p>Abatacept, tocilizumab i rytuksymab są zalecane u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na LMPCh (co najmniej 2) lub terapię inhibitorem TNF.</p> <p>U pacjentów u których zawiodło leczenie za pomocą jednego inhibitora TNF ze względu na brak skuteczności lub toksyczność zalecane są następujące opcje terapeutyczne: zmiana na inny inhibitor TNF, zmiana na inny lek biologiczny o innym mechanizmie działania (abatacept, rytuksymab, tocilizumab) lub dodanie MTX (lub innego LMPCh), jeśli inhibitor TNF był stosowany w monoterapii.</p> <p>U pacjentów u których zawiodło leczenie za pomocą 2 inhibitorów TNF zalecana jest zmiana na inny lek biologiczny o innym mechanizmie działania (abatacept, rytuksymab, tocilizumab).</p> <p>W przypadku niepowodzenia terapii abatacept, rytuksymabem lub tocilizumabem można rozważyć następujące możliwości: zmiana na inny lek biologiczny wcześniej niestosowany, dodanie lub zmiana tradycyjnego LMPCh wcześniej niestosowany lub zarejestrowanie pacjenta do badania klinicznego z nowym środkiem leczniczym.</p>
Francja	Prescrire 2009	<ul style="list-style-type: none"> - MTX w dawce 7,5-15 mg/tydzień (max. 25 mg) stanowi pierwszą linię leczenia. - W przypadku agresywnego RZS lub gdy MTX jest nieskuteczny po 3 miesiącach leczenia, korzystne jest dodanie inhibitora TNF (adalimumab, etanercept, infliximab). - Skojarzenie MTX z rytuksymabem, gdy po ok. 3 miesiącach leczenie inhibitorem TNF jest nieskuteczne. - Wszystkie leki biologiczne stosowane w RZS są immunosupresantami, stąd należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko infekcji.
USA	ACR 2012	<p>Wczesne RZS (< 6 m-cy):</p> <ul style="list-style-type: none"> – LMPCh monoterapia – niska i umiarkowana aktywność choroby lub wysoka bez obecności złych czynników rokowniczych, – LMPCh terapia skojarzona – umiarkowana lub wysoka aktywność choroby, obecność złych czynników rokowniczych, – inhibitory TNF (z lub bez MTX) – wysoka aktywność choroby i złe czynniki rokownicze, infliximab może być stosowany jedynie w leczeniu skojarzonym. <p>Ustalone RZS (≥ 6 m-cy lub spełnia kryteria ACR z 1987 roku):</p> <p>LMPCh</p> <ul style="list-style-type: none"> – dodanie do monoterapii LMPCh: MTX, hydrochlorochinę lub leflunomidu – jeśli po 3 miesiącach leczenia LMPCh w monoterapii (u pacjentów ze złymi czynnikami prognostycznymi) następuje pogorszenie z niskiej do umiarkowanej/wysokiej aktywności choroby – dodanie kolejnego lub zmiana na inny LMPCh (nie MTX: hydrochlorochina, leflunomid, mino cyklina, sulfasalazyna) – jeśli po 3 miesiącach leczenia za pomocą MTX lub leczenia skojarzonego LMPCh choroba wciąż ma umiarkowaną lub wysoką aktywność <p>Leki biologiczne</p>

		<p>– dodanie lub zamiana na inhibitor TNF, abatacept lub rytuksymab – u pacjentów z umiarkowaną lub wysoką aktywnością choroby po 3 miesiącach leczenia MTX w monoterapii lub leczenia skojarzonego LMPCh,</p> <p>– dodanie lub zamiana na inhibitor TNF – jeśli po 3 miesiącach intensywnego leczenia skojarzonego LMPCh lub po drugim LMPCh u pacjenta nadal występuję umiarkowana lub wysoka aktywność choroby.</p> <p>W wytycznych opisano również warunki zmiany leczenia biologicznego z powodu braku/ utraty korzyści z leczenia oraz zdarzeń niepożądane.</p>
Wielka Brytania	BSR/BHRP 2009	<p>- Celem leczenia jest redukcja aktywności choroby (1A)</p> <p>- LMPCh i terapie biologiczne są leczeniem długotrwałym (1A). Ich zaniechanie skutkuje pogorszeniem stanu zapalnego i progresją choroby (2B).</p> <p>- Doustne GKS w małych dawkach mogą zmniejszyć stopień uszkodzenia stawów i wpłynąć na remisję choroby w początkowych stadiach. Długotrwałe stosowanie jest dyskusyjne.</p> <p>- Terapie biologiczne są rekomendowane u pacjentów, u których nie uzyskano oczekiwanej odpowiedzi na LMPCh, jednak kontynuacja leczenia biologicznego jest zalecana jedynie w przypadku wystąpienia na nią odpowiedzi (1A). Infliksimab, etanercept, adalimumab należy stosować zgodnie z zaleceniami NICE.</p> <p>Zastosowanie rytuksymabu jest zasadne jedynie po niepowodzeniu leczenia innym anti-TNFα.</p> <p>- W celu zwalczania bólu i stanu zapalnego stosowane są NLPZ (z gastroprotekcją) i domięśniowe bądź dostawowe zastrzyki GKS.</p> <p>- Leczenie biologiczne powoduje immunosupresję i może maskować wystąpienie infekcji. W trakcie trwania stanu zapalnego należy rozważyć przerwanie terapii.</p>
Wielka Brytania	NICE 2009	<p><u>I linia leczenia</u></p> <p>- terapia skojarzona MTX + min. jeden inny LMPCh.+ krótkotrwałe podawanie GKS (domięśniowo, dostawowo, doustnie). Po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie należy podjąć próbę redukcji dawek stosowanych leków. Długotrwałe stosowanie GKS można wziąć pod uwagę jeżeli inne formy leczenia nie przynoszą oczekiwanych rezultatów.</p> <p>- Jeżeli leczenie skojarzone min. dwoma LPMCH jest niewskazane, należy zastosować monoterapię, przy czym celem powinno być jak najszybsze osiągnięcie efektywnej klinicznie dawki, a nie wybór właściwego LPMCH.</p> <p>- W celu zniesienia bólu należy zastosować NLPZ lub inhibitory COX-2 w możliwie najmniejszych dawkach.</p> <p><u>Leczenie biologiczne:</u></p> <p>- RTX w skojarzeniu z MTX jest rekomendowany u pacjentów z ciężką, aktywną postacią choroby, którzy nie odpowiadają na leczenie LMPCh, w tym na przynajmniej jeden anti-TNF</p> <p>- Etanercept, adalimumab, infliksimab są zalecane u pacjentów, których ocena choroby wg DAS28 >5,1, byli wcześniej leczeni minimum dwoma LMPCh, w tym MTX przynajmniej przez 6 miesięcy.</p> <p>- inhibitory TNF powinny być stosowane w skojarzeniu z MTX. Monoterapia jest możliwa przy przeciwwskazaniach dla MTX.</p> <p>- leczenie może być kontynuowane jedynie w przypadku uzyskania odpowiedzi po 6 miesiącach terapii (poprawa oceny DAS28 o >1,2 pkt)</p> <p>- Inny lek z grupy anti-TNF może być zastosowany, jeżeli pierwszy jest nieskuteczny lub wywołuje działania niepożądane.</p> <p>- abatacept nie jest rekomandowany w leczeniu RZS.</p>
Włochy	ISR 2011	<p>Wytyczne dotyczą leczenia biologicznego w RZS.</p> <p>Pacjenci kwalifikują się do leczenia inhibitorami TNF, w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na MTX stosowany co najmniej 3 miesiące w najwyższej tolerowanej dawce (dp 20 mg/tydzień)</p> <p>U pacjentów z przeciwwskazaniami lub nietolerancją MTX, leczenie inhibitorami TNF należy rozpocząć po niepowodzeniu terapii innym lekiem stosowanym co najmniej 3 miesiące w optymalnej tolerowanej dawce (np. leflunomid 20 mg/dzień, sulfasalazyna 2 g/dzień, cyklosporyna 3-5 mg/kg/dzień).</p> <p>Wskazania do terapii inh bitorami TNF w przypadku niepowodzenia terapii MTX (lub innym LMPCh jak wspomniano powyżej):</p> <ul style="list-style-type: none"> – wysoka aktywność choroby przez co najmniej 1 miesiąc, zgodnie z DAS28 > 5,1 , – umiarkowana aktywność choroby (DAS28 > 3,2 ≤ 5,1) przy obecności niekorzystnych czynników rokowniczych, – progresja uszkodzeń stawów (nowe ubytki) bez względu na aktywność choroby, – u pacjentów z umiarkowaną aktywności choroby (DAS28 > 3,2 ≤ 5,1) bez niekorzystnych czynn ków rokowniczych przed zastosowanie inh bitorów TNF należy rozważnych leczenie skojarzone LMPCh lub zastąpienie pierwszego LMPCh innym syntetycznym LMPCh.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu - reumatoidalne zapalenie stawów - 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
	I linia: zwykle LMPCh, najczęściej metotreksat w monoterapii. (ok. 95%) II linia: anty TNF α , zwykle z LMPCh lub tocilizumab (ok. 2%) III linia: rytuksymab + metotreksat (ok. 0,5%)	Golimumab jest równocenną terapią w stosunku do innych anty-TNF. Zastąpi lub uzupełni leczenie klasycznymi LMPCh.	Metotreksat p.o.	Wydaje się, że efektywność leków biologicznych stosowanych w terapii RZS jest zbliżona (brak badań head-to-head).	Leczenie biologiczne podawane jest w pacjentów, u których klasycznymi LMPCh nie udało się uzyskać małej aktywności choroby lub remisji.
Konsultant Krajowy	I linia: sulfasalazyna (70%) II linia: metotreksat (80%) III linia: leki biologiczne (4-5%)	Infliksimab, etanercept, adalimumab, certolizumab.	Metotreksat	Metotreksat; leki biologiczne są równoważne.	I linia: metotreksat p.o., Ew. podskórnie. II linia: należy dodać (lub zastąpić metotreksat) leflunomid, sulfasalazynę lub sole złota. III linia: należy dodać anty-TNF α
	I linia: metotreksat (85%); leflunomid (10%); plus GKS w początkowym okresie leczenia oraz chlorochina (w skojarzeniu) (ok. 30%) II linia: metotreksat + inhibitory TNF α - etanercept (35%); adalimumab (20%); infliksimab (25%); certolizumab (10%); tocilizumab (10%) III linia: metotreksat + rituksimab (70%); tocilizumab (10%)	Golimumab może zastąpić każdy lek z grupy anty-TNF, poza lekami które mogą być stosowane bez metotreksatu.	Metotreksat	Metotreksat z inhibitorem TNF (opcjonalnie któryś z dostępnych)	Obowiązujące rekomendacje leczenia RZS zalecają we wskazaniu podanym na początku formularza jako leki biologiczne pierwszego wyboru inhibitory TNF w skojarzeniu z metotreksatem.
	I linia: metotreksat (80%), często w skojarzeniu z GKS; w przypadku jego nietolerancji/przeciwwskazań - leflunomid lub sulfasalazyna; pozostałe DMARDS rzadko II linia: inhibitory TNF α – etanercept, adalimumab, infliksimab, certolizumab, nowa opcja- tocilizumab, szczególnie przy nietolerancji metotreksatu (95%) III linia: rituksimab (60%); inhibitory TNF α (35%) bądź tocilizumab.	Inne leki z grupy anty- TNF α .	Metotreksat p.o. w skojarzeniu z GKS.	Leczenie zależy od postaci klinicznej, aktywności choroby, stopnia zajęcia narządów wewnętrznych i chorób współistniejących. Najskuteczniejszym LMPCh jest metotreksat. Poszczególne preparaty z grupy anty- TNF α mają porównywalną skuteczność, choć brak jest bezpośrednich porównań.	Zgodnie z EULAR 2012 golimumab jest rekomendowany w terapii chorych z nieadekwatną odpowiedzią na leczenie konwencjonalne.
	I linia: metotreksat (80-90%); sulfasalazyna (10%); leflunomid (8%); chlorochina i hydroksychlorochina (2%) II linia: Leki biologiczne z grupy anty-TNF α ; tocilizumab III linia: rituksimab	Infliksimab, etanercept, adalimumab, certolizumab, tocilizumab.	DMARDS, w tym metotreksat.	Metotreksat + lek biologiczny.	- LMPCh – zaraz po rozpoznaniu RZS (metotreksat jak lek pierwszego wyboru; przy nieskuteczności/nietolerancji leflunomid lub sulfasalazyna) - Leki biologiczne z grupy anty-TNF α ; przy braku skuteczności LMPCh

w ramach programu lekowego: „Leczenie golimumabem reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”

										- Tocilizumab lub rituksimab lub abatacept przy nieskuteczności leków anti-TNFα
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---

Poniższa tabela zawiera przegląd technologii refundowanych w ocenianym wskazaniu w zakresie terapii biologicznej. Ze względu na fakt, iż terapia lekami biologicznymi zalecana jest w skojarzeniu z metotreksatem przedstawiono zestawienie preparatów zawierających ww. substancje czynną refundowanych w ocenianym wskazaniu.

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	8,09	11,7	10,49			6,49

w ramach programu lekowego: „Leczenie golimumabem reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”

	Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg	50 tabl.	5909990453825	immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	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 ampułkostrzykawce, 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 ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp-strzyk. a 0,3 ml	5909990791361		58,15	70,41	51,52			22,09
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp-strzyk. a 0,4 ml	5909990791446		77,52	92,37	68,69			26,88
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 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
Certolizumabum pegol	Cimzia, roztwór do wstrzykiwań w amp. - strzyk., 200 mg/ml	2 amp.-strz.	5909990734894	1104.0, Certolizumab pegol	4024,08	4265,52	4265,52	B.45.	bezpłatne	0
Etanerceptum	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 25 mg	4 amp.-strz. (+8gaz k.z a koh.)	5909990618217	1050.2, blokery TNF - etanercept	1998	2117,88	2117,88	B.35.; B.33.; B.36.	bezpłatne	0
	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg	4 amp.-strz. (+8gaz k.z a koh.)	5909990618255		3996	4235,76	4235,76			
	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz. (+8gaz k.z a koh.)	5909990712755		3996	4235,76	4235,76			
	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do	4 fiol. + 4amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fiol.	5909990777938		1998	2117,88	2117,88			

w ramach programu lekowego: „Leczenie golimumabem reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”

	wstrzykiwań, 25 (25mg/ml)	+ 8 gazików								
	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml	4 fioł. (+4amp.-strz.+akces.)	5909990880881		799,2	847,15	847,15	B.33.		
Infliximabum	Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g	1 fioł. 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 ampułkostrzykawce, 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 ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz. (0,5 ml)	5907626701913		26,89	28,5	28,49			
	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz. (0,75 ml)	5907626702033		40,33	42,75	42,74			
	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz. (1 ml)	5909990735235		53,77	57	56,99			
	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz. (1,25 ml)	5909990735266		67,23	71,26	71,23			
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz. a 0,15 ml	5909990791255		53,09	56,28	21,37			
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz. a 0,2 ml	5909990791309		50,45	53,48	28,49			
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz. a 0,3 ml	5909990791361		65,55	69,48	42,74			
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz. a 0,4 ml	5909990791446		81,02	85,88	56,99			
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz. a 0,5 ml	5909990791491		90,2	95,61	71,23			
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz. a 0,25 ml	5909990822171		58	61,48	35,62			
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz. a 0,35 ml	5909990822195		73,29	77,69	49,86			

w ramach programu lekowego: „Leczenie golimumabem reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”

	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz. a 0,45 ml	5909990822201		85,55	90,68	64,11			
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol. a 10 ml	5909990418817	1035.0, Rituximabum	2445,01	2591,7 1	2591,71	B.33. ; B.12.	bezpłatne	0
	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990418824		6112,52	6479,2 7	6479,27			
Kategoria dostępności refundacyjnej: C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
Tocilizumabum	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990678259	1106.0, Tocilizumab	1665,42	1765,3 5	1765,35	B.45.	bezpłatne	0
	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990678266		3330,84	3530,6 9	3530,69			
	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	5909990678273		666,17	706,14	706,14			

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako odpowiednie komparatory dla produktu leczniczego Simponi (golimumab) w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) o przebiegu agresywnym, w ramach analizy klinicznej wnioskodawcy, wybrano: produkt leczniczy [REDACTED]

Wybrane komparatory stanowią aktualną praktykę biologicznego leczenia RZS w świetle opublikowanych polskich i zagranicznych wytycznych, są także refundowane ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu. W opinii ekspertów, wnioskowana technologia będzie mogła zastępować terapię innymi inhibitorami TNF-alfa. W świetle powyższego wybór komparatorów wydaje się więc zasadny. Należy jednak mieć na uwadze, iż wymienione substancje, zgonie z ChPL powinny być stosowane łącznie z metotreksatem. W przypadku przeciwwskazań lub [REDACTED]

Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów, wraz z komentarzem Agencji przedstawia poniższa tabela.

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
[REDACTED]	Lek obecnie refundowany w ocenianym wskazaniu w ramach programu lekowego	Wybór komparatorów zasadny, przyjęty zgodnie zarejestrowanymi wskazaniami oraz wytycznymi praktyki klinicznej EULAR 2010 oraz ACR 2010. [REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		Fakt ten ma znaczenie, biorąc pod uwagę wskazania rejestracyjne golimumabu dotyczące RZS, w których zaleca się skojarzenie leczenia z metotreksatem

Opublikowane przeglądy systematyczne

W toku przeszukiwania baz danych pod kątem opracowań wtórnych wnioskodawca zidentyfikował cztery opracowania spełniające kryteria przeglądu systematycznego piśmiennictwa (praca Oldfield 2009, Boyce 2010, Singh 2011 i Singh 2010). Przegląd systematyczny Singh 2010 dotyczył wyłącznie oceny bezpieczeństwa stosowania inhibitorów TNF-alfa, w tym GOL.

Przeprowadzono wyszukiwanie kontrolne przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo GOL w leczeniu RZS o przebiegu agresywnym, w porównaniu z dowolnym komparatorem. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane, w dniu 13.05.2013 r. W ramach wyszukiwania kontrolnego w Agencji odnaleziono dodatkowe publikacje, które odpowiadałyby kryteriom włączenia wnioskodawcy. W Tabeli 9 przedstawiono wyniki przeglądów systematycznych uwzględnionych w AKL wnioskodawcy. Przeważająca liczba badań włączona do przeglądów systematycznych została uwzględniona niniejszej analizie weryfikacyjnej.

Przeglądy systematyczne Salliot 2011 oraz Schoels 2011 dotyczące populacji pacjentów po wcześniejszym nie powodzeniu leczenia co najmniej 1 inhibitorem TNF-alfa nie wykazały istotnej różnicy między

którkolwiek terapią stosowaną w kolejnej linii leczenia biologicznego RZS. Podobne wnioski płyną z pozostałych przeglądów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa GOL w populacji pacjentów wcześniej leczonych LMPCh, z których wynika, iż GOL jest technologia podobnie skuteczną w porównaniu do pozostałych leków z grupy inhibitorów TNF-alfa.

Tabela 9. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną GOL we wskazaniu leczenie RZS .

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski												
<p>Aaltonen 2012 Odnalezione <u>Źródła</u> <u>finansowania:</u> Brak danych</p>	<p>Cel: przegląd systematyczny badań klinicznych opisujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania inhibitorów TNF-alfa w leczeniu RZS Synteza wyników: jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do czerwiec 2010 Źródła: Medline, Cochrane library (Cochrane Central register of Controlled Trials, Cochrane Database for Systematic Reviews, Health Technology Assessment, Database of Abstracts of Reviews of Effects, NHS Economic Evaluation, Cochrane Methodology Register), SCOPUS (including Embase), ISI web of knowledge, clinicaltrials.gov</p>	<p>Populacja: pacjenci z RZS Interwencja: golimumab, adalimumab, etanercept, infliksimab, certolizumab Komparatory: nie określono Punkty końcowe: odpowiedź ACR20, ACR50, ACR70 Metodyka: RCT Inne: brak</p>	<p>Włączone badania: RCT (4 badania) dokumentujące skuteczność stosowania golimumabu (3), adalimumabu (7), certolizumabu (3), etanerceptu (7), infliksimabu (5) Wnioski autorów przeglądu: Nie stwierdzono znaczących różnic pomiędzy opcjami terapeutycznymi. Jednakże metaanaliza wyników badań odpowiedzi ACR (RR) wskazuje, iż GOL wydaje się być terapią efektywniejszą w porównaniu do adalimumabu, etanerceptu i certolizumabu. Pacjenci leczeni GOL charakteryzowali się mniejszą liczbą opuchniętych i tkliwych stawów oraz niższym wyn kiem HAQ-DI.</p>												
<p>Salliot 2011 Odnalezione <u>Źródła</u> <u>finansowania:</u> Brak danych</p>	<p>Cel: przegląd systematyczny badań klinicznych opisujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania inhibitorów TNF-alfa w leczeniu RZS Synteza wyników: jakościowa (porównanie pośrednie) Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do października 2009 Źródła: Medline, Cochrane Central, Embase, abstrakty ACR I EULAR z lat 2007-2009</p>	<p>Populacja: pacjenci z RZS po niepowodzeniu terapii inhibitorem TNF-alfa Interwencja: golimumab, rytuksymab, abatacept, tocilizumab Komparatory: nie określono Punkty końcowe: odpowiedź ACR50 Metodyka: RCT Inne: brak</p>	<p>Włączone badania: 5 RCT, dotyczące stosowania abataceptu (1), golimumabu (1), rituximabu (2), tocilizumabu (1) Wnioski autorów przeglądu: W porównaniu pośrednim nie wykazano is. wyższej skuteczności którejkolwiek z ocenianych interwencji. GOL wykazuje porównywalną skutecznością do rytuksymabu, abataceptu i tocilizumabu.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Porównanie pośrednie</th> <th>ACR</th> <th>Wartość p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Golimumab –rituximab</td> <td>0,74 (0,24 to 2,30)</td> <td>0,60</td> </tr> <tr> <td>Golimumab –abatacept</td> <td>0,84 (0,22 to 3,16)</td> <td>0,79</td> </tr> <tr> <td>Golimumab –tocilizumab</td> <td>0,58 (0,16-2,11)</td> <td>0,41</td> </tr> </tbody> </table>	Porównanie pośrednie	ACR	Wartość p	Golimumab –rituximab	0,74 (0,24 to 2,30)	0,60	Golimumab –abatacept	0,84 (0,22 to 3,16)	0,79	Golimumab –tocilizumab	0,58 (0,16-2,11)	0,41
Porównanie pośrednie	ACR	Wartość p													
Golimumab –rituximab	0,74 (0,24 to 2,30)	0,60													
Golimumab –abatacept	0,84 (0,22 to 3,16)	0,79													
Golimumab –tocilizumab	0,58 (0,16-2,11)	0,41													
<p>Schoels 2011 Odnalezione <u>Źródła</u> <u>finansowania:</u> Brak danych</p>	<p>Cel: przegląd randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność terapii RZS inhibitorami TNF-alfa po wcześniejszym niepowodzeniu terapii biologicznej jednym lub więcej preparatem. Synteza wyników: jakościowa (porównanie pośrednie) Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do marzec 2011 Źródła: Medline, Cochrane databases, http://www.clinicaltrials.gov</p>	<p>Populacja: pacjenci z RZS po niepowodzeniu terapii co najmniej jednym inhibitorem TNF-alfa Interwencja: golimumab, rytuksymab, abatacept, tocilizumab Komparatory: nie określono Punkty końcowe: odpowiedź ACR20, ACR50, ACR70 Metodyka: RCT Inne: brak</p>	<p>Włączone badania: RCT (4 badania) dokumentujące skuteczność stosowania abataceptu (ATTAIN) golimumabu (GO-AFTER), rituximabu (REFLEX), tocilizumabu (RADIATE) po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia inhibitorem TNF-alfa. Wnioski autorów przeglądu: Nie stwierdzono znaczących różnic w efektywności klinicznej pomiędzy porównywanymi technologiami</p>												

<p>Oldfield 2009 Uwzględnione w AKL wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> Brak danych</p>	<p>Cel: przegląd właściwości farmakologicznych, efektywności oraz tolerancji GOL 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: 3 RCT GO-FORWARD, GO-BEFORE i GO-AFTER. Wnioski autorów przeglądu: GOL jest skuteczną terapią u pacjentów stosujących wcześniej leki z grupy DMARDS, w tym metotreksat oraz po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa.</p>
<p>Singh 2010 Uwzględnione w AKL wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> Brak danych</p>	<p>Cel: porównanie skuteczności i bezpieczeństwa GOL (w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami modyfikującymi terapię lub biologicznymi) do placebo (w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami modyfikującymi terapię lub biologicznymi) w randomizowanych lub quasi-randomizowanych badaniach klinicznych u dorosłych pacjentów z RZS. Synteza wyników: jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: b.d. Źródła: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), OVID MEDLINE, CINAHL, EMBASE, Science Citation Index (Web of Science) oraz bazy Current Controlled Trials.</p>	<p>Populacja: pacjenci z RZS Interwencja: golimumab Komparatory: Placebo Punkty końcowe: skuteczność (ACR50, ACR20, ACR70, wynik w skali DAS, jakość życia), bezpieczeństwo Metodyka: bada RCT Inne: brak</p>	<p>Włączone badania: Emery 2009 „GO-BEFORE”, Kay 2008, Keystone 2009, Smolen 2009 Wnioski autorów przeglądu: GOL w dawce 50 mg w skojarzeniu z MTX zmniejsza aktywność choroby ocenianą wg DAS28 i ACR20/50/70 u pacjentów z RZS. Ponadto stosowanie GOL + MTX wiązało się z porównywalnym do PLC ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Odsetek pacjentów leczonych GOL w skojarzeniu z MTX uzyskujących odpowiedź ACR50 jest porównywalny z odsetkiem raportowanym w przeglądach systematycznych dotyczących innych inhibitorów TNF-alfa, w tym ETA, INFX, ADA, RTX, abataceptu.</p>
<p>Boyce 2010 Uwzględnione w AKL wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> Brak danych</p>	<p>Cel: przegląd literatury dotyczącej zastosowania golimumabu w terapii RZS, ŁZS i ZZSK. Synteza wyników: jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do kwietnia 2010 Źródła: PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, ClinicalTrials.gov.</p>	<p>Populacja: pacjenci z ŁZS Interwencja: Golimumab 50 mg Komparatory: nie określono Punkty końcowe: nie określono Metodyka: badania kliniczne Inne: publikacje w j. angielskim</p>	<p>Włączone badania: 5 RCT dotyczyło zastosowania GOL u pacjentów z RZS (w 4 z nich GOL podawano podskórnie, w 1 dożylnie). Wnioski autorów przeglądu: Golimumab w skojarzeniu z metotreksatem jest alternatywą dla terapii innymi inhibitorami TNF-α w RZS, natomiast golimumab w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem wydaje się bardziej skuteczny od placebo w terapii ŁZS i ZZSK.</p>
<p>Singh 2011 Uwzględnione w AKL wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u></p>	<p>Cel: Celem przeglądu była ocena bezpieczeństwa terapii lekami biologicznymi (etanerceptem, adalimumabem, infliksimabem, golimumabem, certolizumabem, anakinrą, tocilizumabem, rytuksymabem i abataceptem). Synteza wyników: jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do stycznia 2010 Źródła: MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library</p>	<p>Populacja: pacjenci z każdym stanem chorobowym wymagającym leczenia lekami biologicznymi, z wyjątkiem HIV/AIDS (ze względu na złożoność leczenia). Interwencja: Kortykosteroidy (metylprednizolon, prednizon, and prednizolon), doustne leki modyfikujące przebieg choroby (metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna, hydroksychlorochina), leki biologiczne modyfikujące przebieg choroby (abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab, and tocilizumab). Komparatory: jednakowe jak interwencje, placebo Punkty końcowe: częstość występowania działań niepożądanych, w tym poważnych, poważnych infekcji, gruźlicy, białaczki lub chłoniaka, niewydolności serca, a także przerwania badania z powodu działań niepożądanych, ogólna liczba działań niepożądanych, wszystkich sercowych działań niepożądanych, reakcji w miejscu iniekcji lub infuzji, reakcji</p>	<p>Włączone badania: 163 randomizowane i kontrolowane badania kliniczne, które objęły łącznie populację 50 010 pacjentów i 46 badań otwartych będących przedłużeniem badań randomizowanych, które objęły populację 11 954 pacjentów, w tym 8 RCT dotyczących GOL. Wnioski autorów przeglądu: Leczenie biologiczne wiąże się z istotnie wyższym odsetkiem działań niepożądanych, w tym prowadzących do przerwania badania, a także nawrotu gruźlicy. Ogólna liczba zdarzeń niepożądanych była porównywalna pomiędzy poszczególnymi terapiami. Stosowanie abataceptu i anakinry wiązało się z istotnie niższym odsetkiem poważnych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z innymi lekami biologicznymi. Poważne zdarzenia niepożądane występowały istotnie rzadziej podczas terapii abataceptem w porównaniu do terapii certolizumabem pegol, etanerceptem, infliksimabem,</p>

		<p>alergicznym, częstość zgonów, neurologicznych działań niepożądanych, nowotworów, poważnych infekcji płuc, infekcji oportunistycznych lub grzybiczych.</p> <p>Metodyka: wysokiej jakości badania kliniczne</p>	<p>rytuksymabem, tocilizumabem, a stosowanie anakinry wiązało się z istotnie rzadszym występowaniem poważnych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z terapią certolizumabem pogol, etanerceptem i infliksymabem, golimumabem. Analiza wrażliwości wykazała, iż stosowanie golimumabu wiąże się z is. mniejszą liczbą SAE's w porównaniu do adalimumabu (OR 1,18 – 95% CI -1,10; 3,14). W innych przypadkach nie stwierdzono aby golimumab wykazywał większą tendencję do występowania jakiegokolwiek AE's w porównaniu do pozostałych inhibitorów TNF-alfa.</p>
--	--	---	---

Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej (uzyskanie remisji, odpowiedzi na leczenie, wpływ na jakość życia) i bezpieczeństwa produktu leczniczego Simponi (golimumab) w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów

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 u pacjentów cierpiących na RZS.

Wyszukiwanie przeprowadzone przez wnioskodawcę było prowadzone pod kontem odnalezienia opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych. W zakresie danych pierwotnych, przeglądów systematycznych i metaanaliz przeszukano bazy PubMed, Medline, EMBASE, The Cochrane Library. We wszystkich przypadkach strategię zaprojektowano iteracyjnie, z wykorzystaniem synonimów MeSH i Emtree, słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi, uwzględniono filtry w poszczególnych bazach, nie ograniczano czasu objętego wyszukiwaniem, a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych, w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy. Nie wprowadzono także ograniczeń odnośnie punktów końcowych, co również zapewniało możliwie najszersze wyszukiwanie. Pewne zastrzeżenie może budzić nałożenie filtrów, które mogą wykluczyć publikacje opisujące badania obserwacyjne, a więc przedstawiające dane dotyczące praktycznej efektywności golimumabu.

Ponadto przeszukano bazy danych Center for Reviews and Dissemination oraz strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych i metaanaliz. Ostatnie wyszukanie miało miejsce 15 maja 2012 r.

Następnie wnioskodawca przeprowadził przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskał dodatkowo badania nieujęte w opracowaniach wtórnych. Ponadto, zgodnie z treścią AKL, w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych zostały przeszukane medyczne serwisy internetowe. Sprawdzone również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej (rejstry badań klinicznych), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych, w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

Strategie wyszukiwania dla poszczególnych baz danych oraz innych źródeł informacji medycznej zostały zbudowane poprawnie dla postawionego celu analizy. Populację docelową określono, nie zawężając jej do precyzyjnie określonego wskazania wnioskowanego, co zapewniło możliwie najszersze wyszukiwanie bez ryzyka wykluczenia publikacji właściwych, ale niespełniających tak ścisłej definicji

W ramach analizy weryfikacyjnej, przeprowadzono w Agencji wyszukiwanie kontrolnego i aktualizujące, w dniu 21 maja 2013 r., z zastosowaniem uproszczonej strategii wnioskodawcy, tj. bez definiowania komparatorów. Wyszukiwanie własne Agencji potwierdziło, że strategia zastosowana w analizie wnioskodawcy była wystarczająca do identyfikacji wszystkich badań, które powinny zostać uwzględnione w analizie; nie zidentyfikowano badań bezzasadnie pominiętych. Odnaleziono natomiast przeglądy systematyczne, które zostały włączone do niniejszej analizy (rozdział 3.2).

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	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dorośli pacjenci (wiek \geq 18 lat) z rozpoznaniem RZS.	-	Kryteria dot. populacji są znacznie szersze niż założona populacja we wnioskowanym programie lekowym.
Interwencja	golimumab w dawce 50 mg lub 100 mg na podanie w terapii łączonej z metotreksatem.	-	Zgodnie z zapisem programu lekowego dawka terapeutyczna golimumabu wynosi 50 mg.
Komparatory	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • ból i inne objawy choroby, • aktywność choroby, • progresję choroby, • funkcjonowanie pacjentów; • bezpieczeństwo leczenia (częstość działań niepożądanych); • jakość życia. 	-	Założenie dot. punktów końcowych zdefiniowano w sposób ogólny, natomiast w schemacie PICO zdefiniowano parametry w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia GOL.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • prospektywne, kontrolowane (otwarte lub z pojedynczą bądź podwójnie ślepą próbą) badania kliniczne z randomizacją; <p>[redacted]</p> <p>włączonych do badania musiały obejmować chorych po wcześniejszym nieskutecznym leczeniu inhibitorami TNF-alfa.</p>	<ul style="list-style-type: none"> •Badania bez randomizacji lub z pseudorandomizacją •Badania niekontrolowane; •Badania o okresie obserwacji krótszym niż 12 tygodni; <p>[redacted]</p> <ul style="list-style-type: none"> • [redacted] 	

Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono prace opisujące 5 RCT dla golimumabu; [redacted]

W przebiegu procesu analitycznego, ustalono, iż AKL wnioskodawcy przedstawiono dokumentację skuteczności różnych dawek GOL dla szerszej populacji pacjentów w porównaniu do populacji ujętej w treści programu lekowego w ramach którego wnioskowana technologia miałyby być refundowana. W związku z powyższym po zapoznaniu się z pełną treścią AKL oraz pracami źródłowymi ograniczono liczbę badań włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa GOL uwzględniając jedynie dane odnoszące się do wnioskowanej zgodne z kryterium włączenia i dawkowania zgodne z kryterium włączenia. Wykluczono więc badanie GO-BEFORE, które dotyczy populacji pacjentów wcześniej nieleczonych LMPCh w tym MTX (populacja niezgodna z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego).

Ostatecznie do analizy włączono wyniki 3 RCT (GO-FORTH, GO-FORWARD, Kay 2008) dokumentujące skuteczność i bezpieczeństwo GOL w populacji pacjentów cierpiących na RZS, u których wcześniejsza terapia lekami z grupy LMPCh zakończyła się niepowodzeniem oraz wyniki 1 RCT (GO-AFTER) dotyczącego skuteczności GOL po uprzednim niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa. We wszystkich badaniach GOL podawany był łącznie z MTX, zgodnie z ChPL dla wskazania: reumatoidalne zapalenie stawów oraz zapisami programu lekowego.

[Redacted]

[Redacted]

Reasumując, zamieszczona w niniejszym dokumencie AKL oparta została na 4 RCT dotyczących GOL,

[Redacted]

Analiza weryfikacyjna Agencji przeprowadzona na podstawie powyższych badań nie zmieniła wniosku płynącego z AKL wnioskodawcy.

Tabela 11. Charakterystyka badań dla GOL włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Golimumab w leczeniu agresywnego RZS po niepowodzeniu terapii LMPCh				
Kay 2008 <u>Źródło finansowania:</u> Centocor Research and Development	- badanie wielośrodkowe - RCT z podwójnie ślełą próbą - czas trwania: 52 tyg. klasa wg AOTM: IIa typ hipotezy: <i>superiority</i> ITT JADAD - 4 pkt.	<u>Interwencja 1</u> GOL50 mg co 4 tyg. + MTX <u>Interwencja 2</u> GOL 50 mg co 2 tyg. + MTX <u>Interwencja 2</u> GOL 100 mg co 4 tyg. + MTX <u>Interwencja 3</u> GOL 100 mg co 2 tyg. + MTX <u>Interwencja 2</u> PLC + MTX	<u>Kryteria włączenia:</u> Wiek: ≥ 18 lat Dorośli pacjenci z RZS wg kryteriów ACR; Aktywna postać choroby (co najmniej 6 opuchniętych i 6 bolesnych lub wrażliwych stawów oraz przynajmniej 2 z 3 kryteriów: CRP ≥ 1,5 mg/dl, OB ≥ 28 mm w pierwszej godzinie, poranna sztywność ≥ 30 minut) co najmniej 3 miesiące przed rozpoczęciem badania; Skuteczna antykoncepcja; Wcześniejsze leczenie MTX co najmniej 10 mg/tydzień, stabilna dawka od ≥ 4 tygodni przed rozpoczęciem badania); Kortykosteroidy dozwolone, terapia ≥ 3 miesiące, stabilne dawki (≤ 10 mg/dzień, prednizon) od co najmniej 4 tygodni przed rozpoczęciem badania; NLPZ dozwolone, stabilne dawki od co najmniej 4 tygodni przed rozpoczęciem badania; Hemoglobina ≥ 8,5 gm/dl, białe krwinki ≥3000/μl, neutrofile ≥1500/μl, płytki krwi ≥100 000/μl, kreatynina < 1,5 mg/dl, transaminazy < 1,5x norma. <u>Kryteria wykluczenia:</u> Gruźlica aktywna lub w wywiadzie, kontakt z chorym na gruźlicę, dodatnia próba TBC; Ciąża lub planowana ciąża w ciągu 18 miesięcy od rozpoczęcia badania Choroby zapalne inne niż RZS; LMPCh w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia badania; Wcześniejsze stosowanie innych inh bitorów TNF-α; Przyjmowanie leków cytotoksycznych; Leczenie przeciwciałami anti-CD4; Terapia eksperymentalna w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia badania; Działania niepożądane (w tym alergię) po zastosowaniu mysich lub chimerycznych białek; Dostawowe, domięśniowe, dożylnie kortykosteroidy w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia badania; Zespół Felty'ego; Szczepienia 3 miesiące przed rozpoczęciem badania lub planowane w trakcie i 3 miesiące po rozpoczęciu badania; Poważne infekcje w ciągu 2 miesięcy do rozpoczęcia badania; Infekcja protez stawowych wymagająca stosowania antybiotyków; Infekcje oportunistyczne w ciągu 6 miesięcy do rozpoczęcia badania; choroby demielinizacyjne; niekontrolowane choroby przewlekłe, choroby limfoproliferacyjne; Zastoinowa niewydolność serca; przeszczep (z wyjątkiem przeszczepu rogówki) <u>Liczebność grup:</u> N= 172 GOL+ MTX n=35 GOL + MTX n=34 GOL + MTX n=34 GOL . + MTX n=34) PLc + MTX n=35	<u>Pierwszorzędowy:</u> Wynik ACR20 w 16. tyg. <u>Drugorzędowy:</u> ACR20 w 52. tyg., ACR50 i ACR 70 w 16. i 52. Tyg., ACR-N w 16. Tyg., DAS28 w 16. Tyg., HAQ

<p>GO-FORWARD <u>Źródło finansowania:</u> Centocor, Inc.</p>	<p>- badanie wieloośrodkowe (60 ośrodków, 12 państw w tym Polska) - RCT z podwójnie ślepa próbą - czas trwania: 52 tyg. do 5 lat (faza open-label); 24 tyg. (obserwacja podstawowa dla I rz. pkt. Końcowych) Klasa wg AOTM: IIa typ hipotezy: <i>superiority</i> ITT JADAD - 5 pkt.</p>	<p><u>Interwencja 1</u> GOL 100 mg (iniekcja podskórna co 4 tyg.) + placebo, <u>Interwencja 2</u> GOL 100 mg (iniekcja podskórna co 4 tyg.) + MTX, <u>Interwencja 3</u> GOL 50 mg (iniekcja podskórna co 4 tyg.) + MTX, n=89 <u>Interwencja 4</u> PLC + MTX, n=133</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci z rozpoznaniem RZS wg kryteriów ACR od ≥ 3 miesięcy; Wiek ≥ 18 lat; Stosowanie metotreksatu w stałej dawce, min. 15, max. 25 mg/tydz., w czasie 4 tygodni przed włączeniem do badania włączeniem do badania; Aktywna postać RZS mimo terapii MTX: SJC ≥ 4 (0-66), TJC ≥ 4 (0-68), spełnione co najmniej 2 z kryteriów: CRP $\geq 1,5$ mg/dl albo ESR ≥ 28 mm/godz.; sztywność poranna ≥ 30 min.; uszkodzenie kości stwierdzone w MRI lub radiografie; przeciwciała anty-CCP albo obecność czynnika reumatoidalnego; Stosowanie NLPZ albo innych leków przeciwbólowych w terapii RZS tylko w stałej dawce przez co najmniej 2 tyg. przed zastosowaniem pierwszej dawki GOL; stosowanie doustnych kortykosteroidów w dawce równoważnej lub mniejszej niż 10 mg rednizonu/dzień przez co najmniej 2 tyg. przed zastosowaniem GOL.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Nadwrażliwość na ludzkie immunoglobuliny bądź inne składniki badanego leku; Wcześniejsze stosowanie leków anty-TNF, rytuksymabu, natalizumabu, leków cytotoksycznych; Stosowanie anakiry, LMPCh (innych niż metotreksat), kortykosteroidów (podawanych dożylnie, domięśniowo, dostawowo) w ciągu 4 tyg. przed zastosowaniem pierwszej dawki golimumabu; alefaceptu, efalizumabu w ciągu 3 miesięcy przed zastosowaniem pierwszej dawki golimumabu.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> N=444 GOL 100 mg +PLC n=133 GOL 100 mg + MTX n= 89 GOL 50 mg +MTX n=89 PLC + MTX n=133</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> liczba pacjentów z odpowiedzią ACR20 w 14. tyg. Badania; zmiana aktywności choroby wg HAQ-DI w 24. tyg. badania</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> odsetek pacjentów z odpowiedzią ACR50, ACR70, ACR90, HAQ-DI, remisja wg DAS28</p>
<p>GO-FORTH <u>Źródło finansowania:</u> Centocor Research & Development Inc, Janssen</p>	<p>- badanie wieloośrodkowe - RCT z podwójnie ślepa próbą - czas trwania:</p>	<p><u>Interwencja 1</u> GPL 50 mg + MTX <u>Interwencja 2</u> GOL 100 mg + MTX <u>Interwencja 3</u> PLC + MTX</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Dorośli pacjenci z RZS wg kryteriów ACR, od co najmniej 3 miesięcy otrzymujący metotreksat w dawce ≥ 6 mg/tydzień; Aktywna choroba zdefiniowana jako $\geq 4/66$ opuchniętych stawów i $\geq 4/68$ bolesnych stawów); Spełniony co najmniej jeden z następujących warunków: CRP $> 1,5$ mg/dl lub OB > 28 mm/h, poranna sztywność > 30 minut, nadzkerki stwierdzone na RTG, obecność przeciwciał anty-CCP lub czynnik reumatoidalnego, stabilne dawki</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> ACR20 w 14. tyg. <u>Drugorzędowe:</u> Pacjenci z odpowiedzią ACR50, ACR70, DAS28, ACR-N, HAQ-DI;</p>

<p>Pharmaceuticals KK Mitsubishi Tanabe Pharmaceutical Corporation</p>	<p>24 tyg. klasa wg AOTM: IIa typ hipotezy: superiority ITT JADAD - 3 pkt.</p>		<p>metotreksatu (6-8 mg/tydzień) od co najmniej 4 tygodni. <u>Kryteria wykluczenia:</u> Nadwrażliwość na immunoglobuliny ludzkie lub inny składnik GOL; Inna choroba kolagenowo-naczyniowa przebyta lub obecna; Uśpiona lub aktywna infekcja ziarniniakowa, jak histoplazmoza lub kokcydiodom koza; Zespół Felty'ego; Ciężkie, zaawansowane lub niekontrolowane choroby nerek, wątroby, układu krwiotwórczego, żołądkowo-pokarmowego, endokrynnego, płuc, serca, układu nerwowego, mózgu. choroby psychiatryczne. <u>Liczebność grup:</u> N=261 GPL 50 mg + MTX n=86 GOL 100 mg + MTX n=87 PLC + MTX n=88</p>	<p>bezpieczeństwo, zmiany widoczne na RTG</p>
<p>Golimumab stosowany po niepowodzeniu terapii inhibitorami TNF-alfa</p>				

<p>GO-AFTER <u>Źródło</u> finansowania: Centocor Research and Development; Schering-Plough Research Institute</p>	<p>- badanie wieloośrodkowe - RCT z podwójnie ślełą próbą - czas trwania: 24 tyg. klasa wg AOTM: IIa typ hipotezy: bd ITT JADAD - 5 pkt.</p>	<p><u>Interwencja 1</u> GOL 50 mg co 4 tyg. + LMPCh* <u>Interwencja 2</u> GOL 100 mg co 4 tyg. +LMPCh <u>Interwencja 3</u> PLC co 4 tyg. + LMPCh</p> <p>*</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Wiek > 18 lat, pacjenci z aktywnym RZS wg kryteriów ACR; Aktywna postać choroby (co najmniej 4 opuchnięte i 4 bolesne lub wrażliwe stawy) co najmniej 3 miesiące przed rozpoczęciem badania, Wcześniejsze leczenie inhibitorami TNF-α (infliksimab, etanercept, adalimumab); Ostatnia dawka adalimumabu lub etanerceptu 8 tyg. przed rozpoczęciem badania, 12 tyg. w przypadku infliksimabu; Możliwe wcześniejsze zakończenie leczenia inh bitorami TNF-α z jakiegokolwiek powodu ; LMPCh: metotreksat, sulfasalazyna, hydroksychlorochinina dozwolone, dawka tolerowana od 12 tyg., stabilna od 4 tyg.; NLPZ i kortykosteroidy dozwolone, stabilne. <u>Kryteria wykluczenia:</u> Choroby zapalne inne niż RZS; Poważne działania niepożądane podczas stosowania innych inhibitorów TNF-α Wcześniejsze przyjmowanie natalizumabu lub rytuksymabu; Anakinra mniej niż 4 tygodnie lub alefacept lub efalizumab 3 miesiące przed rozpoczęciem badania; Przyjmowanie leków cytotoksycznych profilaktycznie w ciągu ostatnich 3 lat); Szczepienie na gruźlicę w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania miesiące przed rozpoczęciem badania Chroniczne infekcje <input type="checkbox"/> Choroby demielinizacyjne Zastoinowa niewydolność serca; Ciężkie, postępujące, niekontrolowane choroby (nerek, wątroby, serca, neurologiczne, psychiczne, mózgowie); Przeszczep lub nowotwór w ciągu 5 lat przed rozpoczęciem badania.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> N= 461 GOL 50 mg+ LMPCh n=153 GOL 100 mg +LMPCh n=153 PLC + LMPCh n=155</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Wskaźnik ACR20 w 14. tyg. <u>Drugorzędowe:</u> ACR20 w 24. tyg.; ocena 14. i 24. tyg.: ACR50 i ACR70, DAS28, DAS28 odpowiedź i remisja zmęczenie na skali FACIT-F w 14. i 24. tyg.</p>
--	--	--	---	---

[Redacted header text]

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

--	--	--	--	--

[Redacted text]

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

	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted] <input type="checkbox"/> SJD [Redacted] to sów [Redacted] <input type="checkbox"/> Uzale</p>	<p>[Redacted]</p>
--	-------------------	-------------------	---	-------------------

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 ACR20, ACR50, ACR70 (Felson 2007)	<p><u>Co najmniej 20% poprawa następujących parametrów:</u> liczba bolesnych stawów – ocena 68 stawów przeprowadzona w trakcie badania lekarskiego liczba obrzękniętych stawów – ocena 66 stawów <u>oraz co najmniej 20% poprawa 3 z 5 następujących kryteriów:</u> ocena dolegliwości bólowych przez pacjenta – za pomocą skali VAS lub skali Likerta ocena aktywności choroby w przez pacjenta – za pomocą skali VAS, skali Likerta lub kryteriów AIMS ocena aktywności choroby przez lekarza - za pomocą skali VAS lub skali L kerta ocena sprawności fizycznej przez pacjenta – za pomocą HAQ, QWB, MHIQ, AIMS, MACTAR wartości wskaźników ostrej fazy – CRP, OB. Analogicznie wygląda definicja ACR50 i ACR70.</p>	<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.</p>																			
DAS/DAS28 (Kucharz 2010)	<p><u>Wskaźnik oblicza się na podstawie:</u> badania 44 lub 28 określonych stawów (liczba bolesnych i obrzękniętych stawów), szybkości opadania krwinek (odczyn Bieranckiego) lub stężenia białka C-reaktywnego, oceny ogólnego stanu zdrowia chorego określonej na podstawie VAS 28 stawów, które zostają poddane badaniu to: stawy ramienne, łokciowe, nadgarstkowe, stawy śródrečno-palcowe, międzypaliczkowe bliższe i stawy kolanowe. <u>Wzór DAS: $(0,54 \sqrt{\text{LBS } 28} + 0,065 \sqrt{\text{LOB } 28} + 0,33 \ln [\text{OB}]) + 0,022$</u> <u>Wzór DAS28: $(0,555 \sqrt{\text{LBS } 28} + 0,284 \sqrt{\text{LOB } 28} + 0,70 \ln [\text{OB}]) + 0,0142 \times \text{VAS}$</u> Umowne przeliczanie DAS na DAS28: $\text{DAS28} = 1,072 \times \text{DAS} + 0,938$ Remisję stwierdza się dla $\text{DAS28} < 2,6$ ($\text{DAS} < 1,6$), chorobę uznaje się za mało aktywną, gdy $\text{DAS28} < 3,2$ ($\text{DAS} < 2,4$).</p>	<p>Największą zaletą DAS jest możliwość klinicznej interpretacji uzyskanych wyników oraz wysoka czułość pozwalająca na wykrycie nawet niewielkich zmian. DAS ma przewagę nad ACR, której wyniki pokazują jedynie względną zmianę stanu zdrowia.</p>																			
Kryteria odpowiedzi EULAR (Fransen 2007)	<p>Wskaźnik wyliczany jest na podstawie wyjściowych oraz końcowych wartości DAS lub DAS28.</p> <table border="1" data-bbox="698 976 1460 1219"> <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	<p>Według zaleceń EULAR, wyniki DAS28 są wykorzystywane w określaniu aktywności choroby i podejmowaniu decyzji o dalszym leczeniu.</p>
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																			
Kwestionariusz HAQ (Matusiak 2012)	<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. Do zalet HAQ należy prostota i szybkość oceny, czułość na zmiany w zakresie funkcji. Wartość HAQ > 1 jest uznawana za czynnik zwiastujący gorszy przebieg</p>																			

		RZS.
Kwestionariusz SF-36 (Matusiak 2012)	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.	Najszerzej stosowany instrument służący do badania globalnej QoL. Cechuje się znakomitą powtarzalnością oraz spójnością.

ACR – American College of Rheumatology; **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; **PsARC** - Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria; **RE** - role emotional; **RP** - role physical; **SF** - social functioning; **QoL** – quality of life; **VT** - vitality

Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ocenie jakości badań RCT 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 tabelach 12-13.

Jakość badań GO-FORWARD, GO-AFTER oceniono na 5 pkt w skali Jadad, natomiast badanie Kay 2008 oraz GO-FORTH oceniono odpowiednio na 4 i 3 pkt. Wszystkie badania były wielośrodkowe ze stosunkowo liczną próbą – od 172 pacjentów w badaniu Kay2008 do 461 w badaniu GO-AFTER. Należy mieć na względzie, iż analizowana populacje nie były homogeniczne pod względem wyjściowej charakterystyki klinicznej. Spośród pięciu zidentyfikowanych badań dotyczących oceny efektywności klinicznej golimumabu w RZS, dwa badania (GO-FORWARD i Kay2008) dotyczyły populacji pacjentów z aktywną postacią RZS, nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa i u których zawiodło dotychczasowe leczenie LMPCh, w tym MTX. W badaniu GO-FORTH nie podano informacji na temat ewentualnej wcześniejszej terapii inhibitorami TNF-alfa. Na potrzeby analizy przyjęto, że badanie objęło populację pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa.

W przypadku badań dla

Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do poszczególnych badań była zbliżona, podobnie jak kryteria włączenia do badań min. oparte na wytycznych EULAR.

Liczebność populacji w badaniach odnoszących się do

Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Analizowano wyniki dla tych samych punktów końcowych badań odnośnie w porównywalnym okresie obserwacji. W analizie wnioskodawcy przeprowadzono jakościową syntezę danych, jak również syntezę ilościową- metaanalizy (wyniki z co najmniej dwóch badań), których rezultat posłużył następnie do wykonania

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:Ograniczenia analizy klinicznej zidentyfikowane przez AOTM:

W AKL wnioskodawcy nie odniesiono się do zagadnienia możliwych różnic między RCT włączonymi do przeglądu, a co za tym idzie poziomu wiarygodności wnioskowania na podstawie agregacji wyników z ww. badań. Z punktu widzenia oceny skuteczności, w szczególności istotne wydaje się porównywalna ocena jakości w skali Jadad, krytyczna analiza cech populacji, metodyki badania, możliwości cross-over lub zmiany terapii. Szczegółowa analiza powyższych parametrów powinna być wykonana ze względu na przeprowadzone przez wnioskodawcę

Ponadto analiza wnioskodawcy nie zawiera także komparacji analiz statystycznych przeprowadzonych w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu, co ma znaczenie w kontekście. Mając na uwadze różnice w ocenie istotności statystycznej wyników w poszczególnych badaniach wnioskowanie o ewentualnych różnicach między lekami

W AKL wnioskodawcy wykonano analizę ilościową wyników badań, dla których w poszczególnych ramionach badań zestawiono interwencję (inhibitor TNF-alfa stosowany z/lub bez MTX) vs placebo (placebo lub placebo z MTX). Zgodnie z danymi rejestracyjnymi GOL we wskazaniu: RZS lek jest stosowany w schemacie z MTX, co jest zgodne z zapisami wnioskowanego programu lekowego. MTX należy do LMPCh stanowiących „złoty standard” w terapii RZS, jest także zalecany jako terapia addytywna dla inhibitorów TNF-alfa w celu osiągnięcia optymalnego efektu terapeutycznego oraz jako profilaktyka wytwarzania przeciwciał antyTNF-alfa. Biorąc pod uwagę powyższe zestawienie wyników metaanaliz, w zakresie RR dla komparatorów stosowanych z lub z MTX vs wyniki metaanaliz RCT dla GOL stosowanego wyłącznie z MTX generuje możliwość powstania błędu. Należy mieć na uwadze, iż metodyka porównania pośredniego zakłada ocenę skuteczności technologii medycznych przez wspólny komparator.

Należy nadmienić, iż wprowadzone poprawki nie zmieniają wnioskowania AKL prezentowanej przez wnioskodawcę.

Zgodnie z pkt. 6 dot. ograniczeń zidentyfikowanych przez wnioskodawcę należy z ostrożnością interpretować wyniki skuteczności zarówno GOL jak i interwencji komparatywnych

•W analizie skuteczności GOL po niepowodzeniu wcześniejszej terapii inhibitorami TNF-alfa włączono RCT w którym pacjenci mogli przyjmować wcześniej 1 lub kilka różnych preparatów (co najmniej jedna dawka), natomiast wyniki przedstawiono dla ogólnej populacji pacjentów bez rozróżnienia na rodzaj i liczbę wcześniejszych podejść terapeutycznych. We wnioskowanym programie lekowym GOL może być stosowany w przypadku niepowodzenia terapii inhibitorem TNF-alfa w II fazie leczenia biologicznego. Wcześniejsze stosowanie 2 leków z tej grupy wyklucza podanie GOL, co jest zgodne z danymi literaturowymi wskazującymi, iż przy każdej kolejnej zmianie inhibitora TNF-alfa zmniejsza się szansa uzyskania odpowiedzi. Ponadto pacjenci, u których z różnych względów nie można zastosować MTX nie stanowią populacji docelowej dla GOL.

•W analizie wnioskodawcy nie uwzględnione pkt końcowego z badania KAY 2008 dotyczącego DAS 28 – pomimo, że w pracy znajdowały się dane do przeprowadzenia analizy zmiennych dychotomicznych.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego (zarówno wnioskodawcy, jak i w Agencji) nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ocenianą technologię medyczną z żadnym z ustalonych refundowanych komparatorów, zachodzą zatem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

W ramach procesu analitycznego w Agencji dokonano sprawdzenia poprawności ekstrakcji wyników z włączonych badań oraz oszacowań parametrów względnych i bezwzględnych. Wyniki dla poszczególnych punktów końcowych z badań włączonych do AKL wnioskodawcy zostały przedstawione w tabelach. Za pomocą zmiennych dyskretnych policzone zostały wartości ryzyka względnego RR (ang. *relative risk*), natomiast dla zmiennych ciągłych wartości średniej różnicy MD (ang. *mean difference*). Wyniki badań dla [redacted] metaanalizowano przed wykonaniem porównania pośredniego, w zależności od wyników oceny heterogeniczności stosowano zmienny model danych (ang. *random effect*) ($I^2 > 50\%$) lub stały model danych (ang. *fixed effect*). W przypadku gdy liczba zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej wynosiła 0 liczono dodatkowo wartość ilorazu szans metodą Peto (Peto OR). Poprawność obliczeń sprawdzono z wykorzystaniem programu RevMan5 (RR/ RB dla wyników dychotomicznych i MD dla parametrów ciągłych) oraz kalkulatora Center for Evidence Based Medicine (CEBM) w Oxfordzie (NNT).

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Skuteczność leczenia golimumabem w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami TNF-alfa po wcześniejszej terapii LMPCh

Odpowiedź ACR

Wyniki metaanalizy wskazują, iż terapia GOL łącznie z MTX wiąże się z is. większą możliwością uzyskania odpowiedzi na leczenie mierzoną osiągnięciem wskaźnika ACR20, ACR50 oraz ACR70. U pacjentów stosujących GOL ok. 2-krotnie częściej dochodziło do osiągnięcia ACR20 w porównaniu do grupy przyjmującej PLC, zarówno w 14-16 jak i 24 tyg. badania. Natomiast w przypadku ACR50 oraz ACR70 odsetek pacjentów, którzy uzyskali poprawę był od ok. 3 do 5 razy większy w porównaniu do grupy PLC oceniany w założonych punktach końcowych.



Lp	Nazwa badania	Leczenie		Wskaznik	Wzrost	Ciężar ciała	Wiek
		GOL	PLC				
1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
2	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
3	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
4	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
5	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
6	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
7	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
8	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
9	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
10	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

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

Zmiana DAS28		3/35 (8,6)**	2/35 (5,7)**	1,50 (0,27, 8,43)	0,65	-	
	GO-FORTH	66/ 83 (79,5)*	32/ 85 (37,6)*	2,11 (1,57; 2,84)	<0,0001	2,4 (3,7; 1,9)	
		35/83 (11,8)**	10/85 (42,6)**	0,29 (0,16; 0,55)	<0,0001	3,3 (5,8; 2,4)	
	GO-FORWARD	63/ 89 (70,8)	59/133 (44,4)	1,60 (1,26; 2,01)	<0,001	3,8 (2,2; 8,7)	
	24 TYGODNIE						
	GO-FORWARD	64 /89 (71,9)	56/133 (42,1)	1,71 (1,35; 2,17)	<0,001	3,3 (2,0; 6,8)	
	GO-FORTH	68/ 81 (84)*	41/ 84 (48,8)*	1,72 (1,35; 2,18)	<0,001	2,8 (1,7; 5,9)	
38/81 (13,1)**		11/84 (46,9)**	3,58 (1,97; 6,51)	<0,0001	3,2 (5,6; 2,3)		

* odpowiedź w stopniu umiarkowanym, **odpowiedź w stopniu dobrym

Tabela 19. Średnia zmiana DAS28 w odpowiedzi na leczenie GOL.

Punkt końcowy	Badanie	N	Średnia zmiana (SD)		WMD (95% CI)	P	Metaanaliza MD (95% CI) P	
			GOL	PLC				
Redukcja DAS28	14-16 TYGODNI							
	Kay2008	35	-2,1 (1,4)	35	-1 (1,1)	-1,10 (-1,69; -0,51)	<0,001	-1,43 (-1,74; -1,12) p<0,001
	GO-FORTH	86	-1,98 (1,25)	88	-0,43 (1,2)	-1,55 (-1,91; -1,19)	<0,001	
	24 TYGODNIE							
GO-FORTH	86	-2,05 (1,23)	88	-0,6 (1,38)	-1,45 (-1,84; -1,06)	<0,001	-	

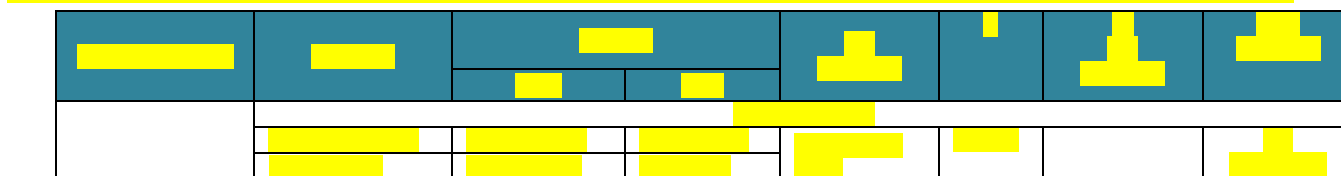
Ocena stopnia remisji wg kryteriów EULAR

Stopień objawów choroby określano na podstawie definicji przyjętej przez EULAR, w której wynik DAS28 < 2,6 pkt odpowiada remisji.

Metaanaliza wyników wszystkich trzech badań wskazuje, że ryzyko względne uzyskania remisji według EULAR w 14.-16. tyg. obserwacji w grupie leczonych GOL w dawce 50 mg jest ponad 9-krotnie wyższe w stosunku do grupy leczonych PLC. Natomiast ryzyko względne uzyskania remisji w 24. tyg. leczenia jest ponad 4-krotnie wyższe w grupie otrzymujących GOL w porównaniu do PLC.

Tabela 20. Remisja wg kryteriów EULAR dla GOL w wybranych punktach czasowych.

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI)	P	Metaanaliza	
		GOL	PLC			RR (95% CI) p	NNT (95% CI)
DAS28 <2,6	14-16 TYGODNI						
	Kay2008	2/35 (5,71)	0/35 (0,0)	10,46 (2,44; 44,91)	0,002	9,19 (3,87; 21,81) p<0,001	6,3 (2,5; 17,8)
	GO-FORTH	27/86 (31,4)	3/88 (3,4)	5,00 (0,25; 100,53)	0,29		
	GO-FORWARD	14/89 (15,7)	2/133 (1,5)	9,21 (2,90; 29,24)	<0,001		
	24 TYGODNIE						
	GO-FORWARD	18/ 89 (20,2)	8 /133 (6,0)	3,36 (1,53; 7,40)	0,003	4,20 (2,38; 7,44) p<0,001	4,9 (2,5; 11,4)
GO-FORTH	30/86 (34,9)	6/88 (6,8)	5,12 (2,24; 11,67)	<0,001			



Jakość życia pacjentów (wynik w skali (HAQ-DI))

W badaniach włączonych do analizy wpływ leczenia GOL na jakość życia pacjentów z RZS określono na podstawie kwestionariusza HAQ-DI.

Analiza wyników dla zmiennych ciągłych wykazała, iż zastosowanie golimumabu wiąże się z istotnie lepszym efektem zdrowotnym w porównaniu do placebo, w zakresie funkcjonalności stanu zdrowia pacjentów z RZS wyrażonej wynikiem kwestionariusza HAQ-DI.

Odnośnie porównania pośredniego GOL vs ADA nie wykazano is. wyższości którejkolwiek technologii odnośnie badane punktu końcowego.

Tabela 22. Zmiana wyniku HAQ-DI GOL vs komparatywne interwencje-porównanie pośrednie.

Punkt końcowy	Badanie	Średnia zmiana (SD)				WMD (95% CI)	P	Porównanie pośrednie (95% CI) P
		N	GOL	N	PLC			
HAQ-DI	12-14 TYGODNI							
	GO-FORWARD	89	-0,38 (-0,75; -0,13)*	133	-0,13 (-0,38; 0,13)*	-	<0,001	-
	GO-FORTH	86	-0,32 (0,4)	88	-0,07 (0,49)	-0,25 (-0,38; -0,12)	<0,001	-
	24 TYGODNIE							
	Badanie	Średnia zmiana (SD)				WMD (95% CI)	P	Porównanie pośrednie (95% CI) P
		N	GOL	N	PLC			
	GO-FORWARD*	89	-0,38 (-0,75; -0,13)*	133	-0,13 (-0,38; 0,13)*	-	<0,001	-
	GO-FORTH	86	-0,33 (0,42)	88	-0,03 (0,58)	-0,30 (-0,45; -0,15)	<0,001	-
	Badanie	Średnia zmiana (SD)				WMD (95% CI)	P	Porównanie pośrednie (95% CI) P
		N	ADA	N	PLC			
ARMADA	69	-0,62 (0,63)	62	-0,27 (0,57)	0,32 (0,23; 0,40)	p<0,0001	GOL vs DA 0,2 (0,19; 0,15) p=0,84	
DEO19	207	-0,56 (0,52)	200	-0,24 (0,52)				
Kim 2007	64	-0,5 (0,55)	63	-0,2 (0,5)				

*mediana

Skuteczność terapii golimumabem w populacji pacjentów wcześniej leczonych inhibitorami TNF-alfa

W niniejszym podrozdziale przedstawiono wyniki dot. skuteczność GOL podawanego łącznie z MTX po wcześniejszym niepowodzeniu terapii złożonej z innego inhibitora TNF-alfa oraz [redacted]. Analiza wyników dla ACR20, ACR30 oraz ACR70 wykazała, iż odsetek pacjentów, którzy osiągnęli powyższe punkty końcowe (zarówno w 14 jak i 24 tyg.) jest is. wyższy w grupie GOL w porównaniu do pacjentów otrzymujących PLC. [redacted]

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

Ocena stopnia remisji oraz odpowiedzi na leczenie wg kryteriów EULAR

Indeks DAS28 GOL mierzony w 14 i 24 tyg. wskazuje, że w grupie GOL uzyskano is. wyższą odpowiedź w porównaniu do PLC. Odsetek pacjentów uzyskujący remisję (redukcja DAS28<2,6) w grupie GOL w 14 tyg. wyniósł 8%, natomiast 24 tyg. 16% i był is. wyższy w porównaniu do grupy PLC.

Tabela 24. Odpowiedź na leczenie oraz remisja wg kryteriów EULAR dla GOL w wybranych punktach czasowych.

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI)	P	NNT (95% CI)
		GOL	PLC			
odpowiedź DAS28	14 TYGODNI					
	GO-AFTER*	75/153 (49)	42/155 (27)	13,17 (1,74; 99,44)	0,01	12,7 (1,6; 209,5)
	24 TYGODNIE					
	GO-AFTER*	71/153 (46)	38/155 (24)	4,05 (1,39; 11,85)	0,01	12,7 (3,6; 99,4)

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI)	P	NNT (95% CI)
		GOL	PLC			
14 TYGODNI						
remisja DAS28 <2,6	GO-AFTER	13 /153(8)	1/155 (1)	13,17 (1,74; 99,44)	0,01	12,7 (1,6; 209,5)
	24 TYGODNIE					
		n/N (%)		RR (95% CI)	P	NNT (95% CI)
		GOL	PLC			
	GO-AFTER	16/153 (10)	4/155 (3)	4,05 (1,39; 11,85)	0,01	12,7 (3,6; 99,4)

*liczba pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie.

Jakość życia pacjentów (wynik w skali (HAQ-DI))

Na podstawie wyników zamieszczonych w badaniu GO-AFTER terapia złożona z GOL wiązała się z wyższą jakością funkcjonowania pacjentów z RZS wyrażoną w postaci wyniku w skali HAQ-DI. Mediana wyniku HAQ-DI była is. wyższa w porównaniu z grupą PLC.

Tabela 25. Mediana % zmiany HAQ-DI - GOL 50 mg vs PLC.

Punkt końcowy	Badanie	Mediana (przedział)				P
		N	GOL	N	PLC	
14 TYGODNI						
HAQ-DI	GO-AFTER	153	-13,4 (-27,3; 0,0)	155	0,0 (-17,6; 13,3)	0,005
	24 TYGODNIE					
	GO-AFTER	153	-13,3 (-33,3; 0,0)	155	0,0 (-25,0; 17,6)	0,0003

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Z uwagi na brak istotności statystycznej metaanaliz wyników punktów końcowych zawartych w RCT dotyczących GOL jak i wybranych technologii względem wspólnego komparatora - PLC+MTX

Należy zwrócić uwagę, iż analiza wyników bezpieczeństwa dla populacji ITT wykazała, iż częstość wszystkich działań niepożądanych oraz poważnych działań w grupie otrzymujących GOL 50 mg we wszystkich badaniach włączonych do przeglądu (GO-FORWARD, GO-AFTER, GO-FORTH, Kay2008) była porównywalna z obserwowaną w grupie PLC. Podobnie w przypadku pozostałych raportowanych AEs nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych między ocenianą interwencją a PLC.

Tabela 26. Wyniki analizy bezpieczeństwa stosowania GOL vs PLC u pacjentów z RZS.

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI)	P	NNH (95% CI)
		GOL	PLC			
Działania niepożądane ogółem	GO-AFTER	101/152 (66,4)	112 /155 (72,3)	1,02 (0,94; 1,12)	0,62	-
	Kay 2008	34/ 37 (91,9)	29/34 (85,3)			
	GO-FORTH	70/86 (81,4)	67/88 (76,1)			
	GO-FORWARD	61 /89 (68,5)	81/133 (60,9)			
Poważne działania niepożądane	GO-AFTER	11 /152 (7,2)	15/155 (9,7)	1,13 (0,64; 2,00)	0,68	-
	Kay 2008	4 /37 (10,8)	2/34 (5,9)			
	GO-FORTH	2 /86 (2,3)	1/88 (1,1)			
	GO-FORWARD	5 /89 (5,6)	3 /133 (2,3)			
Działania niepożądane prowadzące do przerwania badania	GO-AFTER	4/152 (2,6)	9/155 (5,8)	0,68 (0,35; 1,31)	0,25	-
	Kay2008	4/ 37 (10,8)	6/ 34 (17,6)			
	GO-FORTH	4/86 (4,7)	1/88 (1,1)			
	GO-FORWARD	2/ 89 (2,3)	6/133 (4,5)			
infekcje	GO-AFTER	53/ 152 (34,9)	51/ 155 (32,9)	1,02 (0,84; 1,25)	0,81	-
	Kay2008	12 /37 (32,4)	13/34 (38,2)			
	GO-FORTH	36/ 86 (41,9)	39/ 88 (44,3)			
	GO-FORWARD	25/ 89 (28,1)	32/133 (24,1)			

Zapalenie nosogardzieli	GO-AFTER	11/152 (7,2)	10 /155 (6,5)	1,12 (0,49; 2,56)	0,79	
Działania niepożądane w miejscu iniekcji	GO-AFTER	9/ 152 (5,9)	6/ 155 (3,9)	1,38 (0,79; 2,41)	0,26	-
	Kay 2008	5/ 37 (13,5)	4/34 (11,8)			
	GO-FORTH	8/ 86 (9,3)	7/ 88 (8)			
	GO-FORWARD	4/ 89 (4,5)	3/133 (2,3)			
Rumień w miejscu iniekcji	Kay 2008	5/37 (13,5)	4/34 (11,8)	1,15 (0,34; 3,93)	0,83	
Nowotwory złośliwe	GO-AFTER	1/152 (0,6)	1/155 (0,6)	OR peto 3,78 (0,15; 92,98)	0,42	-
	Kay 2008	0/ 37 (0,0)	0/34 (0,0)			
	GO-FORTH	0/86 (0,0)	0/88 (0,0)			
	GO-FORWARD	0/89 (0,0)	0/133 (0,0)			
Infekcje dróg oddechowych	GO-AFTER	11/152 (7,2)	10/155 (6,5)	1,12 (0,49; 2,56)	0,79	-
Ból głowy	Kay2008	6/37 (16,2)	7/34 (20,6)	0,79 (0,29; 2,11)	0,64	-
Biegunka	GO-AFTER	5 /152 (3,3)	7/155 (4,5)	0,73 (0,24; 2,24)	0,58	-
Nadciśnienie tętnicze	GO-AFTER	5/152 (3,3)	2 /155 (1,3)			-
Mdłości	Kay2008	2/37 (5,4)	1/34 (2,9)	1,84 (0,17; 9,36)	0,61	-
Zaostrzenie objawów RZS	GO-AFTER	9/152 (5,9)	16/155 (10,3)	0,64 (0,35; 1,19)	0,16	-
	Kay 2008	6/ 37 (16,2)	7/34 (20,6)			

Zgodnie z informacją zamieszczoną w ChPL produktu leczniczego Simponi (golimumab) działaniami niepożądanymi związanymi z terapią to:

- występujące bardzo często ($\geq 1/10$) są zakażenia górnych dróg oddechowych (zapalenie nosowej części gardła, zapalenie gardła, zapalenie krtani oraz zapalenie błony śluzowej nosa);
- występujące często ($\geq 1/100, \leq 1/10$) - reakcje alergiczne, zakażenia bakteryjne (np. zapalenie tkanki łącznej), zakażenia wirusowe (np. grypa i opryszczka), zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, powierzchniowe zakażenia grzybicze, nadciśnienie, zawroty głowy, parastezja, bóle głowy, Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i/lub asparaginianowej, gorączka, reakcje w miejscu podania związane z infuzją (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia, pokrzywka, stwardnienie, ból, siniaczenie, świąd, podrażnienie i parestezja), utrudnione gojenie, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej;
- występujące niezbyt często ($\geq 1/1000, \leq 1/100$); wstrząs septyczny, posocznica, gruźlica, zakażenia dolnych dróg oddechowych, niedokrwistość, nowotwory (na przykład rak skóry, rak kolczystokomórkowy skóry oraz znamię melanocytowe), podwyższone stężenie glukozy we krwi, podwyższone stężenie tłuszczów, choroby demielinizacyjne OUN, choroby zapalne przewodu pokarmowego.

Ponadto w ChPL zamieszczono informację o zachowaniu specjalnych środków ostrożności stosowania leku Simponi ze względu na możliwość wystąpienia zakażeń, w tym zakażeń gruźliczych zarówno przed, podczas, jak i po zakończeniu leczenia, wznowy WZW typu B, możliwość wystąpienia nowotworów złośliwych w tym chłoniaków. Leczenie produktem Simponi może wiązać się dodoatkowo z możliwością wystąpienia lub nasilenia zastoinowej niewydolności serca. Leczenie antagonistami TNF-alfa może także wpływać na wystąpienie zjawiska immunosupresji lub autagresji.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W dniu 28.06.2013 przeprowadzono (w Agencji) wyszukiwanie na stronach FDA, EMA i URPL w celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Simponi.

Na stronie FDA odnaleziono 4 komunikaty bezpieczeństwa. W maju 2009 roku umieszczono informację na temat zwiększonego ryzyka wystąpienia poważnych infekcji grzybiczych u pacjentów leczonych czynnikami blokującymi aktywność TNF, do których należy produkt Simponi.

We wrześniu 2009 roku FDA ogłosiła, że istnieje zwiększone ryzyko związane ze stosowaniem inhibitorów TNF α u dzieci i młodzieży. Zidentyfikowała również nowe informacje dotyczące bezpieczeństwa związane z występowaniem białaczki i nowych przypadków łuszczycy u pacjentów leczonych antagonistami TNF. W kwietniu 2011 roku.....

W sierpniu 2011 umieszczono informację dotyczącą poinformowania przez FDA 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. U pacjentów leczonych inhibitorami TNF α istnieje zwiększone ryzyko rozwoju ciężkich zakażeń z udziałem wielu narządów i miejsc, które mogą prowadzić do hospitalizacji lub zgonu z powodu bakterii, prątków, grzybów, wirusów, pasożytów i innych oportunistycznych patogenów. FDA zaleca rozważenie ryzyka i korzyści wynikających z zastosowania inhibitorów TNF α przed rozpoczęciem terapii u pacjentów z przewlekłym lub nawracającym zakażeniem oraz u pacjentów będący w stanie, który może predysponować do infekcji.

Ponadto odnaleziono informacje dotyczące zmian w oznakowaniu bezpieczeństwa produktu Simponi.

W listopadzie 2009 roku dokonano następujących zmian:

– w części „BOXED WARNING. Malignancy”: U dzieci i młodzieży leczonych antagonistami TNF, do których należy Simponi, odnotowano występowanie chłoniaków i innych nowotworów, w tym niektórych śmiertelnych.

– w części „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.

– w części „MEDICATION GUIDE. Cancer”:

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

W listopadzie 2012 roku ogłoszono zmiany:

– w części „ADVERSE REACTIONS. Postmarketing Experience”:

- sarkoidoza

– w części „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:

– w części „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 GOL.

Podsumowanie oceny analizy klinicznej

[REDACTED]

[REDACTED] . Do analizy włączono 4 RCT odnośnie GOL (GO-FORTH, GO-FORWARD, GO-AFTER), [REDACTED]

[REDACTED]

W przypadku weryfikowanej w niniejszym raporcie AKL zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, tj. analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi refundowanymi w danym wskazaniu.

[REDACTED]

W toku procesu analitycznego w Agencji stwierdzono szereg ograniczeń odnośnie wnioskowania na podstawie przedłożonych raportów oraz prac źródłowych.

We wszystkich RCT włączonych do przeglądu, dotyczących zarówno GOL [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] wiązało się z istotnie statystycznie lepszymi wynikami zdrowotnymi, w porównaniu do PLC, [REDACTED]

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 .

Ocena analizy ekonomicznej

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 leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, odnaleziono 2 abstrakty konferencyjne (Farrel 2011, Muszbek 2010) oraz 1 analizę ekonomiczną. W pracy Nguyen 2010 wartości ICER/QALY dla terapii golimumabem w porównaniu do infliksymabu wyniosły 63 415,60 USD. W badaniu Desai 2012 wartości ICER/QALY dla golimumabu w skojarzeniu z metotreksatem w porównaniu do infliksymabu i adalimumabu w skojarzeniu z metotreksatem wyniosły odpowiednio 38 255 USD i 16 729 USD. W pracy Nguyen 2012 terapią dominującą w stosunku do golimumabu w skojarzeniu z metotreksatem była terapia certolizumabem w skojarzeniu z meto-treksatem. Weryfikację po stronie Agencji przeprowadzono w dniu 22 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 15. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	interwencja	komparator	Populacja	Wyniki/Wnioski
Nguyen 2010 Źródła finansowania: brak danych	Golimumab Certolizumab Etanercept Adalimumab	Infliksymab	Pacjenci z RZS	ICER/QALY vs infliksymab: 63 415,60 USD
Desai 2012 Źródła finansowania: brak danych	Golimumab	Infliksymab Etanercept Adalimumab+ metotreksat	Pacjenci z RZS	ICER/QALY vs infliksymab: 38 255 USD ICER/QALY vs adalimumab: 16 729 USD
Nguyen 2012 Źródła finansowania: brak danych	Golimumab Adalimumab Etanercept Certolizumab Infliksymab	Metotreksat	Pacjenci z RZS	Certolizumab + metotreksat terapią dominującą w stosunku do adalimumabu, infliksymabu i golimumabu w skojarzeniu z metotreksatem

Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej była ocena kosztów i efektów stosowania golimumabu, [REDAKTOWANE] w terapii dorosłych chorych z aktywną i postępującą postacią reumatoidalnego zapalenia stawów.

Technika analityczna

Analiza kliniczna wykazała, że różnice w sile interwencji między poszczególnymi inhibitorami TNF-alfa [REDAKTOWANE]

Porównywane interwencje

W analizie ekonomicznej porównano opłacalność stosowania:

- GOL podawanego sc. raz w miesiącu podskórnie w dawce 50 mg;

Perspektywa

Ze względu na realizację świadczenia w ramach programu lekowego, a co za tym idzie brak współpłacenia pacjenta za otrzymywane świadczenie, analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

[REDAKTOWANE]

Dyskontowanie

[REDAKTOWANE]

Koszty

W analizie uwzględniono koszty, które są rozliczane w programie lekowym dla RZS, tj. bezpośrednio koszty medyczne związane z:

- zakupem leków: golimumabu, [REDAKTOWANE]
- podaniem leków,
- kwalifikacją do programu lekowego,
- monitorowaniem leczenia w programie lekowym.

[REDAKTOWANE]

Wyniki zdrowotne

W analizie ekonomicznej, jako efekt zdrowotny uwzględniono:

[REDAKTOWANE]

- prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu uzyskania remisji choroby wg kryteriów EULAR w 6. miesiącu leczenia;
- odsetek pacjentów, którzy rezygnują z leczenia z innych przyczyn (działania niepożądane, nietolerancja i inne);
- prawdopodobieństwo zgonu. Prawdopodobieństwo zgonu oszacowano na podstawie tablic prawdopodobieństwa zgonu dla populacji ogólnej (dane GUS), korygując dane GUS o rozkład płci w populacji pacjentów z RZS, tj. 3:1 odpowiednio kobiety vs mężczyźni oraz współczynnik 1,27, który wynika ze zwiększonego prawdopodobieństwa zgonu w populacji chorych z RZS

Uwzględnione prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń klinicznych przekonwertowano na odsetek pacjentów, którzy reprezentują ww. stany kliniczne z algorytmem przedstawionym przez wnioskodawcę.

Model

Analizę przeprowadzono z użyciem modelu dostarczonego przez wnioskodawcę w postaci skróty programu Excel. Schemat modelu uwzględnia uśrednioną kohortę pacjentów z aktywnym RZS dla których efekty zdrowotne zostały przyjęte na podstawie wyników badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego.

Modelowanie miało na celu oszacowanie kosztów terapii hipotetycznego pacjenta cierpiącego na RZS i wymagającego terapii biologicznej. W modelu zastosowano różne schematy

[Redacted text block]

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

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

Analiza wrażliwości

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono jedno, wielokierunkową oraz progową analizę wrażliwości, przy założeniu braku zmiany wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej (analizę progową przeprowadzono wyłącznie dla parametrów, dla których zaobserwowano zmianę wnioskowania w ramach analizy wrażliwości w testowanym zakresie zmienności). W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ jednoczesnej zmiany prawdopodobieństwa wystąpienia 1 z rozpatrywanych zdarzeń klinicznych w zakresie skrajnych wartości przedziału ufności wyliczonych na podstawie przyjętego algorytmu.

W oparciu o wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości zdefiniowano scenariusze minimalny i maksymalny wielokierunkowej analizy wrażliwości. Odpowiadają one minimalnym i maksymalnym wartościom zmiennych testowanych w analizie jednokierunkowej.

Tabela 29. Scenariusze jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Parametr	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 40 lat.
A2		Wiek pacjenta 60 lat.
B1	Odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie po 3 miesiącach terapii z powodu braku skuteczności:	13,5% i 39,3% pacjentów odpowiednio w I i II linii biologicznego leczenia przerywa leczenie z powodu braku odpowiedzi na leczenie.
B2		40,3% i 62,6% pacjentów odpowiednio w I i II linii biologicznego leczenia przerywa leczenie z powodu braku odpowiedzi na leczenie.
C1	Odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie po 6 miesiącach terapii z powodu	42,7% i 56,0% pacjentów odpowiednio w I i II linii biologicznego leczenia przerywa leczenie z powodu uzyskania remisji.

C2	uzyskania remisji:	19,7% i 1,0% pacjentów odpowiednio w I i II linii biologicznego leczenia przerywa leczenie z powodu uzyskania remisji.
C3		0,0% w I i II linii biologicznego leczenia pacjentów przerywa leczenie z powodu uzyskania remisji (lub żaden pacjent nie uzyskuje remisji).
D1	Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu innych przyczyn niż brak odpowiedzi lub remisja choroby.	9,2% pacjentów przerywa rocznie leczenie w ciągu roku.
D2		33,3% pacjentów przerywa rocznie leczenie.
E	Prawdopodobieństwo zgonu w populacji z RZS.	ryzyko zgonu w populacji z RZS takie same jak w populacji ogólnej.
F		

Tabela 30. Scenariusze wielokierunkowej analizy wrażliwości.

Parametr	Scenariusz minimalny	scenariusz najbardziej prawdopodobny	Scenariusz maksymalny
I faza biologicznego leczenia			
Średni wiek pacjentów włączanych do programu	60	50	40
Odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie po 3 miesiącach terapii z powodu braku skuteczności	40,3%	24,5%	13,5%
Odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie po 6 miesiącach terapii z powodu uzyskania remisji	42,7%	30,0%	0%
Prawdopodobieństwo zgonu w populacji z ŁZS	1,27 x prawdopodobieństwo w populacji ogólnej	1,27 x prawdopodobieństwo w populacji ogólnej	równy prawdopodobieństwu w populacji ogólnej
Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu innych przyczyn niż brak odpowiedzi lub remisja choroby	33,3%	14,9%	9,2%
Cena zbytu netto			
II faza biologicznego leczenia			
Średni wiek pacjentów włączanych do programu	60	50	40
Odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie po 3 miesiącach terapii z powodu braku skuteczności	62,6%	51,0%	39,3%
Odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie po 6 miesiącach terapii z powodu uzyskania remisji	56,0%	10,2%	0%
Prawdopodobieństwo zgonu w populacji z ŁZS	1,27 x prawdopodobieństwo w populacji ogólnej	1,27 x prawdopodobieństwo w populacji ogólnej	równy prawdopodobieństwu w populacji ogólnej
Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu innych przyczyn niż brak odpowiedzi lub remisja choroby	33,3%	14,9%	9,2%

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

Ograniczenia według wnioskodawcy

[REDACTED]

Ograniczenia zidentyfikowane przez Agencje

[REDACTED]

Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy ekonomicznej.

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	NIE	Schemat PICO przedstawiony w AE jest niespójny z populacją wnioskowaną w programie lekowym. Zgodnie z schematem PICO populacje docelową stanowią dorośli pacjenci (wiek powyżej 18. r.ż.) z rozpoznaniem RZS.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Przedstawiono w APD. Dawkowanie i długość stosowania porównywanych interwencji przyjęto w oparciu o ChPL i/lub badania kliniczne
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	NIE	Nie opisano charakterystyki populacji docelowej w sposób wyczerpujący.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Populację docelową dla produktu leczniczego Simponi stanowią pacjenci, którzy spełniają kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Ocenianą technologię porównano z opcjami terapeutycznymi stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną w Polsce w ocenianym wskazaniu, zgodnie z dostępnymi dowodami naukowymi (badania RCT) oraz wytycznymi klinicznymi i refundacyjnymi.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Przyjęto perspektywę płatnika publicznego zgodnie z minimalnymi wymaganiami dla analiz; ze względu na sposób finansowania wnioskowanej technologii, tj. program lekowy, perspektywa wspólna, przy założeniu uwzględnienia tylko kosztów bezpośrednich medycznych, jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego. Należy jednak mieć na uwadze, że choroby reumatologiczne, upośledzające sprawność chorego, zawsze wiążą się z wysokimi

		kosztami pośrednimi ponoszonymi przez pacjenta, a także społeczeństwo.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	?	W AKL nie wykazano is. lepszej efektywności klinicznej porównywanych inhibitorów TNF-alfa, w związku z powyższym w AE założono porównywalną siłę interwencji w ocenianym wskazaniu.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	NIE	Analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym, bez podania uzasadnienia. Wydaje się jednak, iż przy przyjętych w analizie założeniach, roczny horyzont jest wystarczający do wykazania różnic w kosztach terapii lekiem wnioskowanym i komparatorami, które wynikają z ceny leku i częstotliwości jego podawania. Jednakże należy mieć na uwadze, iż RZS jest choroba przewlekła, której towarzyszą okresy remisji oraz progresji.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	

Ocena modelu wnioskodawcy

Metodykę modelu wykonanego przez autorów AE wnioskodawcy porównano z metodyką odnalezionych publikacji dotyczących analiz ekonomicznych wykonanych w innych krajach, w tym analizie ERG NICE³⁴ dotyczącego oceny opłacalności stosowania GOL w analogicznym wskazaniu. Należy mieć na uwadze, iż forma w jakiej je opublikowano wiąże się z brakiem niektórych informacji i/lub ograniczeniami metodycznymi. Należy zwrócić uwagę, iż przy tych samych założeniach, tj. porównywalnej skuteczności klinicznej inhibitorów TNF-alfa większość analiz wykonano w oparciu o model Markova w ramach analizy kosztów użyteczności/efektywności.

W AOTM przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu ekonomicznego dostarczonego przez wnioskodawcę, poprzez: sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy, sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych oraz sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z deklarowanymi źródłami oraz aktualnym stanem faktycznym. Konstrukcja modelu oraz przyjęte założenia zostały uznane za prawidłowe. Dane wejściowe wprowadzone do modelu były zgodne z danymi przedstawionymi w dokumencie analizy.

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Simponi, lek ten należy podawać „raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca” i na tej podstawie wnioskodawca określił roczną liczbę dawek golimumabu na 12. Wiązało się to z nierównomiernym rozłożeniem dawek w modelu: co 4 lub co 5 tygodni. Bardziej właściwym wydaje się przyjęcie sposobu dawkowania, jakie stosowane było w badaniach rejestracyjnych GO-FORWARD, GO-FORTH, GO-AFTER, tj. co 4 tygodnie. W takim przypadku roczna liczba dawek wyniesie 13, co zwiększy roczne koszty stosowania golimumabu.

Zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego, ocena odpowiedzi na leczenie GOL została ustalona w modelu wnioskodawcy na 12 tydzień, tj. przed 4 dawką.

³ Jackson R et. al. Golimumab for the treatment of rheumatoid arthritis after failure of previous disease-modifying antirheumatic drugs: A Single Technology Appraisal. 2010 School of Health and Related Research (SchARR), The University of Sheffield.

⁴ Jackson R et. al. Golimumab for the treatment of rheumatoid arthritis after failure of previous disease-modifying antirheumatic drugs: A Single Technology Appraisal. 2010 School of Health and Related Research (SchARR), The University of Sheffield.

Podobnie, w przypadku momentu oceny wystąpienia niskiej aktywności choroby uprawniającej do przerwania leczenia, dla golimumabu przyjęto 24 tygodni, tj. przed 7 dawką, [redacted] Zabiegi te również miały wpływ na zwiększenie średnich rocznych kosztów stosowania komparatorów.

Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[redacted]

[redacted]

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

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Ponieważ analiza kliniczna nie zawiera RCT, 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 /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.

[redacted]

[redacted]

się, iż w przypadku szacowania poszczególnych współczynników koszt-efektywność,

Poza tym, wydaje

[redacted]

Zważywszy jednak na przyjęte jednakowe założenia zakończenia terapii dla wszystkich leków, nie miało to wpływu na porównanie technologii względem siebie nawzajem.

[Redacted]

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

Analiza minimalizacji kosztów przeprowadzona przez wnioskodawcę wykazała, iż roczne koszty terapii golimumabem są niższe niż [Redacted]. W związku z powyższym, oszacowania ceny zbytu netto produktu leczniczego Simponi, [Redacted]

[Redacted]

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

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted]

Lp.	Imię i nazwisko	Data urodzenia	Płeć	Leczenie	
				Wzrost	Waga
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					

Lp.	Imię i nazwisko	Data urodzenia	Płeć	Leczenie		
				Wzrost	Waga	CIężar ciała
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						

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

[redacted]

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

W związku z uwagami do założeń modelu dotyczących dawkowania GOL oraz momentu oceny odpowiedzi na leczenie, które opisano [redacted] zdecydowano się wykonać obliczenia własne, korzystając z modelu wnioskodawcy, w ramach dodatkowego wariantu analizy wrażliwości.

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

[redacted]

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Przedmiotem analizy wnioskodawcy było porównanie kosztów związanych z zastosowaniem golimumabu,

[redacted]

Zarówno jedno, jak i wielokierunkowa analiza wrażliwości wnioskodawcy wykazała, że

W toku procesu analitycznego w Agencji stwierdzono kilka nieprawidłowości w założeniach do analizy wnioskodawcy, jednak nie miało to wpływu na jakościowe wnioski z analizy. Należy jednak mieć na uwadze, iż nietestowany w analizie wrażliwości wnioskodawcy schemat dawkowania golimumabu zgodny z badaniem rejestracyjnymi, istotnie wpływa na wyniki analizy ekonomicznej i zmienia wnioskowanie na niekorzyść golimumabu.

Podsumowując, golimumab, przy porównywalnej efektywności klinicznej z [redacted] oraz rytuksymabem stanowi zbliżoną także kosztowo opcję terapeutyczną dla pacjentów z ciężką, aktywną postacią RZS. Niemniej jednak, z punktu widzenia pacjenta, jest terapią najwygodniejszą, gdyż stosowaną raz w miesiącu.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet była ocena skutków finansowania golimumabu, [redacted] w terapii dorosłych pacjentów z aktywną i postępującą postacią reumatoidalnego zapalenia stawów. W analizie wnioskodawcy nie uwzględniono [redacted]

Populacja

Populację docelową analizy BIA stanowili pacjenci kwalifikowani do programu lekowego oraz już leczeni biologicznie. Szacowanie liczebności populacji oparto na danych NFZ pochodzących z protokołów posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych w okresie od kwietnia 2012 r. do maja 2013 r⁵. Na ich podstawie ustalono średni udział liczby pacjentów z RZS w ogólnej liczbie pacjentów objętych programami lekowymi w chorobach reumatycznych (56%) i odniesiono go wprost do liczby leczonych aktywnie na dany moment we wszystkich PL dot. ch. reumatycznych, celem oszacowania liczby leczonych aktywnie w PL dedykowanym RZS. Wydaje się, że takie podejście jest nieuprawnione, gdyż liczba aktywnie leczonych w PL jest zależna m.in. od skuteczności leków, a ta jest różna w poszczególnych wskazaniach.

Szacowanie liczebności populacji, u której wnioskowana technologia będzie stosowana, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, również oparto na danych z protokołów Zespołu Koordynacyjnego. Przeanalizowano liczby włączanych do PL RZS, na poszczególnych posiedzeniach Zespołu, nowych pacjentów oraz zmieniających terapię i wyciągnięto medianę oraz wartości dla 1 i 3 kwartyli dla terapii biologicznej I fazy, tj. 32 (23,5; 44,5) pacjentów oraz 19 (14; 25,5) dla terapii kolejnego wyboru. Wartość tę przełożono następnie na tygodniowe cykle modelu w scenariuszu podstawowym oraz w scenariuszach skrajnych. [redacted]

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym (104 tygodnie).

Kluczowe założenia

[redacted]

⁵ <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=18&artnr=4477>

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analizowano bezpośrednio koszty medyczne związane z:

- zakupem leków [Redacted]
- podaniem leków,

- kwalifikacją do programu lekowego,
- 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.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Według wnioskodawcy do głównych ograniczeń analizy BIA należą: brak wiarygodnych danych po-zwalających na oszacowanie udziału poszczególnych inhibitorów TNF-alfa w rynku oraz brak precyzyjnie zdefiniowanego scenariusza opisującego obecną sytuację. Ograniczeniem prezentowanej analizy mogą być również nieprecyzyjne szacunki dotyczące liczby pacjentów objętych programem lekowym. Do innych ograniczeń przeprowadzonej analizy należy niepewność szacunków dotyczących przebiegu leczenia inhibitorami TNF-alfa w horyzoncie przekraczającym obserwację w warunkach próby klinicznej. Należy podkreślić, że prezentowane ograniczenia starano się uwzględnić w analizie scenariuszowej.

Tabela 40. 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	
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	lek stosowany w ramach programu lekowego, wydawany pacjentowi bezpłatnie.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	?	Na chwilę obecną wszystkie inhibitory TNF-alfa mają swoje oddzielne grupy limitowe; wnioskodawca analogicznie zakłada ustanowienie oddzielnej grupy limitowej dla golimumabu. Zgodnie z zapisami art. 15 ustawy o refundacji, przy stwierdzonym zbliżonym efekcie zdrowotnym analizowanych anty-TNF-alfa, mogłyby one zostać połączone w jedną grupę limitową. Należy jednak zwrócić uwagę, iż leki te stosowane są także w innych wskazaniach (także refundowanych), w przypadku których nie zawsze zachodzi podobna porównywalność efektywności klinicznej.

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki oszacowań BIA dla scenariusza istniejącego oraz nowego w wariancie podstawowym, a także wyniki inkrementalne dla wariantu podstawowego i skrajnych. Oszacowania oparto na wynikach oszacowania liczebności pacjentów.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.2.2. Obliczenia własne Agencji

W analizie wpływu na budżet wykorzystano koszty skalkulowane w analizie CMA, w której stwierdzono nieściśności co do momentu oceny odpowiedzi na leczenie. Uwzględniono także dawkowanie zgodne z badaniami rejestracyjnymi GOL.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy wnioskodawcy była ocena wpływu na system opieki zdrowotnej związanego z zastosowaniem [Redacted] w terapii dorosłych chorych z rozpoznaniem ciężkiej, czynnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Analizę przygotowano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w 2-letnim horyzoncie czasowym, przy założeniu finansowania GOL zasadach analogicznych do aktualnie refundowanych komparatorów, tj. w ramach programu lekowego, w osobnej grupie limitowej, z 0% odpłatnością dla pacjenta.

W analizie wykorzystano koszty oszacowane w ramach CMA: koszty kwalifikacji, leków, podania oraz monitorowania. Ze względu na porównywalny do placebo profil bezpieczeństwa terapii inhibitorami TNF-alfa, nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych.

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 text block]

Uwagi do zapisów programu lekowego

W poniższej tabeli przedstawiono uwagi dotyczące zapisów wnioskowanego programu lekowego jakie zgłosili eksperci w przedłożonych Agencji opiniach.

Tabela 47. Uwagi ekspertów do PL: leczenie golimumabem reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.

ekspert	uwaga
	<p>1. Pacjent jest kwalifikowany do leczenia w ramach programu lekowego przez uprawnionego lekarza prowadzącego, a Zespół Koordynacyjny ds Leczenia Biologicznego jedynie zatwierdza poprawność aplikacji zgodnie z wymogami programu lub decyduje o możliwości leczenia niestandardowego (na podstawie wniosku lekarza)</p> <p>2. Do programu kwalifikuje się chorych u których nastąpiło niepowodzenie leczenia co najmniej dwoma LMPCh, w tym metotreksatem, ale co najmniej przez okres 6 miesięcy każdym lekiem – to ponad rok leczenia bez osiągnięcia remisji, która powinna być celem osiąganym zgodnie z zaleceniami EULAR do 6 miesięcy. Ten czas próby leczenia LMPCh powinien zostać skrócony, bo naraża chorego na progresję zmian strukturalnych w stawach, zmian narządowych i niepotrzebne cierpienie..</p> <p>3. Program nie podaje na podstawie jakich kryteriów stawiane jest rozpoznanie rzs – może to być nawet korzystne jeśli mogą to być nowe EULAR/ ACR kryteria z 2010 roku.</p>
	Kryteria włączenia i monitorowania są spójne z zapisami wcześniejszych programów lekowych obejmujących stosowanie pozostałych preparatów anty TNF alfa.
	Zgodnie z zaleceniami EULAR i KK ds. reumatologii u chorego leczonego lekiem biologicznym w pierwszej kolejności powinny być wydłużone odstępy między podaniami leku, następnie zmniejszone dawki leku, a jeżeli remisja nadal się utrzymuje ewentualne przerwanie terapii biologicznej. W programie lekowym (wnioskowanym – przyp. analityka) przetywa się terapię po uzyskaniu remisji.

Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca nie przedłożył analizy racjonalizacyjnej.

Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne dotyczące wnioskowanej technologii. Francuski Prescrire odnosi się do podobnej skuteczności GOL w porównaniu do innych inhibitorów TNF-alfa, zwraca także uwagę na niewielką liczbę dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa GOL. Brytyjski NICE rekomenduje GOL, jako efektywną i bezpieczną terapię RZS u pacjentów po niepowodzeniu terapii lekami z grupy LMPCH. Natomiast w przypadku stosowania GOL jako terapii drugiego wyboru NICE nie był w stanie wydać jednoznacznej rekomendacji ze względu na brak jednoznacznych dowodów naukowych.

Tabela 48. Rekomendacje kliniczne.

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku

Prescrire 2011, Francja <u>Źródła finansowania:</u> niezależne	Ocena technologii	bd	- Golimumab nie oferuje korzyści terapeutycznych w porównaniu z innymi inhibitorami TNF α (porównywalna skuteczność). - Profil bezpieczeństwa golimumabu nie jest lepszy niż innych anti-TNF α . - Sposób podawania (wstrzyknięcie podskórne 1 raz w miesiącu) jest taki sam jak innych anti-TNF α (np. adalimumab). - W praktyce klinicznej, jako część leczenia skojarzonego z metotreksatem, lepiej wybrać inny lek z grupy inhibitorów TNF α (dla którego istnieje więcej dowodów naukowych skuteczności i bezpieczeństwa).
NICE 2011, Wielka Brytania <u>Źródła finansowania:</u> niezależne	1. Golimumab w leczeniu RZS po niepowodzeniu terapii syntetycznymi LMPCh. 2. Golimumab w leczeniu RSZ u pacjentów nie leczonych wcześniej metotreksatem.	Rekomendacja wydana na podstawie dostępnych dowodów naukowych.	1. Golimumab w skojarzeniu z MTX jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w leczeniu dorosłych z RZS, którzy nie uzyskali oczekiwanej odpowiedzi na tradycyjne LMPCh (w tym inhibitor TNF α). 2. NICE nie wydał rekomendacji dotyczącej stosowania golimumabu u pacjentów nie leczonych wcześniej metotreksatem z powodu braku odpowiednich dowodów naukowych (nie zostały dostarczone przez wnioskodawcę).

Rekomendacje refundacyjne

Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych dla GOL we wskazaniu: agresywna postać RZS przeprowadzono poprzez przeszukanie i przeanalizowanie serwisów internetowych organizacji takich jak: CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*), SMC (*Scottish Medicines Consortium*), PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*), PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*), HAS (*Haute Autorité de Santé*) oraz innych.

Odnaleziono 6 rekomendacji dla ocenianej technologii. Wszystkie odnalezione rekomendacje zalecają refundację golimumabu jako terapię pacjentów z agresywnym RZS, po niepowodzeniu leczenia metotreksatem. Finansowanie golimumabu u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni metotreksatem jest niezalecane. *The Canadian Expert Drug Advisory Committee* oraz *The Scottish Medicines Consortium* zwracają uwagę, że finansowaniem powinna być objęta jedynie dawka 50 mg raz w miesiącu. Ponadto zalecane jest refundacja golimumabu na takim samym poziomie jak inne leki z grupy inhibitorów TNF α .

Tabela 49. Rekomendacje refundacyjne.

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
NICE 2011	Golimumab w skojarzeniu z metotreksatem w leczeniu dorosłych z reumatoidalnym zapaleniem stawów po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, w tym metotreksatem	<u>Zalecenia:</u> Golimumab w skojarzeniu z metotreksatem jest rekomendowany u dorosłych pacjentów z RZS po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z zastosowaniem LMPCh, w tym metotreksatem, pod warunkiem, że: - jest stosowany zgodnie z wytycznymi dla innych inhibitorów TNF tj: adalimumabu, etanerceptu i infliximabu, - producent dostarcza dawkę 100 mg golimumabu w tej samej cenie co dawka 50 mg. <u>Uzasadnienie:</u> - skuteczność i efektywność kosztowa jest zbliżona do innych inhibitorów TNF rekomendowanych przez NICE.
CADTH 2010	Golimumab w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego reumatoidalnego zapalenia stawów	<u>Zalecenia:</u> CEDAC (<i>The Canadian Expert Drug Advisory Committee</i>) rekomenduje finansowanie golimumabu w podobny sposób do innych inhibitorów TNF stosowanych w umiarkowanym do ciężkiego reumatoidalnym zapaleniu stawów. Dawkowanie golimumabu powinno być ograniczone do maksimum 50 mg raz w miesiącu. W 14-16 tygodniu powinna zostać przeprowadzona ocena odpowiedzi na leczenie golimumabem. Dalsze leczenie może być kontynuowane jedynie w przypadku wystąpienia odpowiedzi na leczenie. <u>Uzasadnienie:</u> - golimumab 50 mg był istotnie statystycznie lepszy niż placebo pod względem odsetka pacjentów osiągających odpowiedź ACR 20, ACR 50 i ACR 70, jak również innych punktów mierzących poprawę objawów łuszczykowego reumatoidalnego zapalenia stawów, - roczny koszt golimumabowi jest mniejszy niż koszt innych inhibitorów TNF alfa stosowanych w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, gdy golimumab jest podawany 12 razy w roku.
HAS 2012	Opinia Rady Przejrzystości w sprawie refundacji produktu Simponi (golimumab) we wskazaniu m.in. RZS.	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości rekomenduje włączenie golimumabu (Simponi) na listę leków refundowanych we wskazaniu: II linia leczenia RZS po niepowodzeniu leczenia metotreksatem. Refundacja leczenia u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej metotreksatu jest nierekomendowane. Zalecany poziom refundacji – 65%

		<p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>U pacjentów nieodpowiadających na MTX wykazano dominację produktu Simponi 50 mg w skojarzeniu z MTX w kategoriach efektywności klinicznej. Rezultaty pośredniego porównania wykazują brak różnic w skuteczności między golimumabem a innymi anti-TNFα. Brak danych porównawczych między golimumabem a innymi lekami z grupy anti-TNFα oraz wyniki analizy retrospektywnej subgrup badania GO-BEFORE świadczą, że golimumab nie wykazuje korzystnego wpływu na jakość życia i śmiertelność pacjentów w porównaniu do innych inhibitorów TNF.</p>
Ministry of Health and Long-Term Care, Comitee do Evaluate Drugs 2011	Golimumab w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Executive Officer podjął decyzję finansowania golimumabu w ramach EAP (Exceptional Access Program) zgodnie z określonymi kryteriami. CED (Committee to Evaluate Drugs) zalecił jednak niefinansowanie golimumabu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W opinii CED golimumab jest lekiem skutecznym w leczeniu RZS, jednak wiele terapii biologicznych jest obecnie refundowanych w tym wskazaniu. Golimumab nie wykazuje dodatkowych korzyści terapeutycznych w porównaniu z innymi lekami z grupy anti-TNF i sugerowane oszczędności kosztów prawdopodobnie nie byłyby zrealizowane.</p> <p>Brak szerszego uzasadnienia opinii EO.</p>
PBAC 2010	Golimumab w skojarzeniu z metotreksatem w leczeniu dorosłych z ciężkim, aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na LMPCh, w tym metotreksat	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>PBAC rekomenduje finansowanie golimumabu w skojarzeniu z metotreksatem w leczeniu ciężkiego, aktywnego RZS z takimi samymi ograniczeniami jak dla innych biologicznych LMPCh.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Nie wykazano istotnych różnic w porównaniu z podstawowymi komparatorami: placebo, metotreksatem i innymi LMPCh.</p> <p>Decyzję podjęto na podstawie analizy minimalizacji kosztów w porównaniu z adalimumabem i etanerceptem.</p>
The Scottish Medicines Consortium 2011	Golimumab w skojarzeniu z metotreksatem w leczeniu dorosłych z umiarkowanym do ciężkiego reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na LMPCh, w tym metotreksat	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>SMC rekomenduje finansowanie golimumabu u pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie metotreksatem. Refundacją objęta jest dawka 50 mg.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Golimumab w skojarzeniu z MTX redukuje ryzyko progresji choroby u pacjentów z agresywnym przebiegiem RZS, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie metotreksatem. EMA oceniła bezpieczeństwo stosowania golimumabu na porównywalne z innymi anti-TNFα.</p>
PTAC 2010	Golimumab jako II linia leczenia in. RZS	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>PTAC rekomenduje finansowanie golimumabu u pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie metotreksatem</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Adalimumab jest jedynym refundowanym lekiem z grupy anti-TNFα, ograniczonym do zastosowania jako II linia leczenia.</p>

Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 50. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące GOL we wskazaniu – podsumowanie.

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Francja	Prescrire 2011		?		Z tekstu rekomendacji trudno wywnioskować jednoznacznie jakie jest stanowisko Prescrire, można śądzić, iż jest to rekomendacja warunkowa.
	Wielka Brytania	NICE 2011		+/-		Rekomendacja pozytywna odnośnie stosowania GOL w I fazie leczenia biologicznego, w przypadku II fazy brak jednoznacznych dowodów.
Rekomendacje refundacyjne	Wielka Brytania	NICE 2011	+			
	Francja	HAS 2010	+			
	Kanada	CATH 2010	+			
	Szkocja	SMC 2011	+			
	Australia	PBAC 2010	+			

	Nowa Zelandia	PTAC 2010	+			
--	---------------	-----------	---	--	--	--

Warunki objęcia refundacją w innych krajach

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

Opinie ekspertów

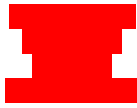
Opinie ekspertów klinicznych

Według opinii wszystkich ekspertów finansowanie golimumabu w leczeniu pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy niewystarczająco odpowiedzieli na leczenie lekami z grupy LMPCh, w tym metotreksatem, jest uzasadnione. Eksperci powołują się na udowodnioną skuteczność golimumabu w ocenianym wskazaniu i znany profil bezpieczeństwa. Inhibitory TNF α pozwalają uzyskać całkowitą remisję, w tym zahamować postęp zmian destrukcyjnych w stawach. Niewątpliwą korzyścią terapii preparatem Simponi jest podanie podskórne raz w miesiącu, co jest korzystne szczególnie dla aktywnych zawodowo pacjentów. Eksperci podkreślają, że golimumab może zastąpić każdą z dostępnych terapii biologicznych. Większość ekspertów przedstawiła opinię, że stosowane inhibitory TNF-alfa mają bardzo zbliżoną skuteczność. Zwrócono uwagę, że skuteczność golimumabu w przypadku zastosowania po nieskuteczności innego inhibitora TNF została udowodniona. [REDACTED] skuteczność leków biologicznych może się różnić u indywidualnych pacjentów, stąd dysponowanie większą liczbą leków o podobnym mechanizmie działania jest korzystne.

Tabela 52. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania golimumabu w reumatoidalnym 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
[REDACTED]	Zgodnie z zaleceniami EULAR i ACR, konsultanta krajowego ds. reumatologii i wiedzą eksperta, leczenie produktem Simponi powinno być stosowane w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z RZS, którzy niewystarczająco reagowali na leczenie LMPCh, w tym metotreksat. Może być także stosowane u pacjentów, którzy wcześniej nie byli leczeni metotreksatem.	Brak	Finansowanie golimumabu w ocenianym wskazaniu jest uzasadnione.
[REDACTED]	Golimumab powinien być stosowany u dorosłych z RZS, u których mimo leczenia pełnymi dawkami dwóch LMPCh po 6 miesiącach utrzymuje się wysoka aktywność choroby (DAS 28 >5,1). Powinien być stosowany w skojarzeniu z metotreksatem; wyjątkowo w monoterapii (gdy metotreksat jest przeciwwskazany). Stosowane w kolejnym rzucie choroby leki anti-TNF α pozwalają na uzyskanie remisji u 40-50% chorych, którzy nie odpowiadają na tradycyjne leczenie. Golimumab nie odbiega skutecznością i bezpieczeństwem od innych leków z grupy inhibitorów TNF α obecnie dostępnych w Polsce. Zaletą jest udowodniona skuteczność golimumabu w przypadku zastosowania po nieskuteczności innego anty - TNF.	Brak	Finansowanie golimumabu w ocenianym wskazaniu jest uzasadnione (przy założeniu co najmniej porównywalnej efektywności kosztowej z innymi lekami anti-TNF α).
[REDACTED]	Golimumab jest szeroko przebadany w kilku schematach badań, gdzie wykazano jego skuteczność w różnych sytuacjach klinicznych.	Brak	Finansowanie golimumabu w ocenianym wskazaniu jest uzasadnione.
[REDACTED]	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.
[REDACTED]	Na podstawie dostępnych dowodów naukowych refundacja golimumabu wydaje się zasadna.	Brak	Finansowanie golimumabu w ocenianym wskazaniu jest uzasadnione (przy założeniu co najmniej porównywalnej efektywności kosztowej z innymi lekami anti-TNF α).

⁶ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

	<p>Leki z grupy anty- TNFα są lekami I linii terapii biologicznej RZS. Ich skuteczność jest udokumentowana w licznych badaniach i rejestrach medycznych. Pozwalają uzyskać całkowitą remisję, w tym zahamować postęp zmian destrukcyjnych w stawach (w ocenie RTG i MRI). Każdy z tych leków powinien być dobrany indywidualnie dla pacjenta, a przy nieskuteczności jednego preparatu wykazano możliwość uzyskania poprawy przy zastosowaniu drugiego. Dlatego bardzo istotna jest możliwość dysponowania różnymi preparatami o mechanizmie blokowania TNFα. Istotnym elementem wnioskowanej terapii podanie podskórne raz w miesiącu, co jest korzystne dla pacjenta.</p>	Brak	Finansowanie golimumabu w ocenianym wskazaniu jest uzasadnione.
---	---	------	---

Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

W dniu 29 kwietnia 2013 r. do Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 29 kwietnia 2013 r.: MZ-PLA-460-15149-170/BRB/13, dotyczące przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, odnośnie 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;

na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

Wnioskowana technologia miałaby być refundowana w ramach programu lekowego: leczenie golimumabem reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.

Problem zdrowotny

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą, układową chorobą o podłożu immunologicznym. Charakteryzuje się nieswoistym zapaleniem przeważnie symetrycznych stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych. Choroba występuje w różnym wieku, częściej u kobiet niż u mężczyzn. Częstość występowania RZS w populacji ogólnej szacuje się na 0,3-1,5% (w Europie w populacji dorosłych 0,8%). Najwięcej osób choruje w wieku 40-50 lat. Zgodnie z opinią eksperta nowe zachorowania na świecie to około 0,5%-1,0%. Liczba pacjentów w Polsce z rozpoznaniem RZS szacowana jest na 130-180 tys. (opinia eksperta na podstawie raportu NFZ). Rocznie pojawia się około 40/100 tys. osób nowych przypadków

U większości pacjentów początek choroby charakteryzuje się zapaleniem stawów śródrečno-paliczkowych i międzypaliczkowych bliższych rąk oraz śródstopno-paliczkowych stóp. Rozpoznanie RZS ustala się obecnie zgodnie z kryteriami Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego (*American College of Rheumatology – ACR*) i Europejskiej Ligi do Walki z Chorobami Reumatycznymi (*European League Against Rheumatism – EULAR*) z 2010 r. które zostały opracowane w celu identyfikacji chorych na RZS we wczesnej fazie choroby, jak również wyłonienia chorych z przewlekłą, erozyjną chorobą i złą prognozą.

RZS może prowadzić do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci. Zależnie od występowania lub nieobecności w surowicy autooprzeciwciał: czynnika reumatoidalnego (rheumatoid factor – RF) w klasie IgM i/lub przeciwciał przeciw cytrulinowanemu peptydowi (ACPA), wyróżnia się serologicznie dodatnią lub ujemną postać choroby.

Etiologia RZS nie jest znana. Przyjmuje się, iż w rozwoju choroby odgrywają rolę czynniki środowiskowe, genetyczne (obecność antygenów MHC klasy II, zwłaszcza DRB1), zaburzenia immunologiczne oraz uwarunkowania hormonalne, na co wskazuje zwiększona zachorowalność wśród kobiet. Rozpoczęcie i podtrzymanie choroby jest prawdopodobnie związane z odpowiedzią limfocytów T CD45, które uwalniają cytokiny prozapalne takie jak IL-2, IFN-gama oraz z odpowiedzi aktywowanych makrofagów, uwalniających cytokiny: IL-1, TNF α oraz czynniki wzrostu. TNF α i IL-1 β odgrywają kluczową rolę w patogenezie RZS. TNF α zwiększa ekspresję cząsteczek adhezyjnych śródbłonna, co powoduje zwiększone przenikanie limfocytów, makrofagów i neutrofilów do jamy stawowej; stymuluje wydzielanie metaloproteinaz odpowiedzialnych za destrukcję tkanki chrzęstnej i kostnej; pobudza wydzielanie IL-1 β i IL-6 czego następstwem jest reakcja ostrej fazy (niedokrwistość, nadpłytkowość, utrata masy ciała); uwrażliwia nocycyptywne włókna bólowe na prostaglandyny, przez co zwiększa ból.

Celem leczenia RZS jest uzyskanie remisji choroby lub, gdy nie jest to możliwe, osiągnięcie co niskiej aktywności choroby. Zaleca się najwcześniejsze rozpoczęcie terapii w celu kontrolowania objawów RZS, a także ograniczenia zmian erozyjnych w stawach. W terapii stosowane są syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby LMPCh (m.in.

metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna) oraz leki biologiczne z grupy inhibitorów TNF α (m.in. certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, adalimumab). Stosowane są także niesteroidowe leki przeciwzapalne w przypadku pojawienia się objawów RZS, m.in. podczas zmiany jednego LMPCh na drugi oraz okazjonalnie jeśli pojedyncze symptomy choroby nie ustępują.

Alternatywne technologie medyczne

Wytyczne praktyki klinicznej oraz opinie ekspertów wskazują, iż właściwymi komparatorami dla ocenianej technologii (GOL) są inne substancje z grupy inhibitorów TNF-alfa tj.: adalimumab, infliksimab, etanercept. Natomiast w przypadku wcześniejszego niepowodzenia terapii biologicznej skuteczność GOL można zestawić z działaniem rytuksymabu. Możliwość zastosowania danej terapii biologicznej należy rozważać w kontekście obecnie obowiązującej sytuacji refundacyjnej. Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków wskazują, iż wszystkie ww. komparatory są obecnie refundowane.

Wnioskodawca w przedłożonych raportach, jako komparatory dla GOL [REDAKTOWANE]

Skuteczność kliniczna

[REDAKTOWANE] . Do analizy włączono 4 RCT odnośnie GOL (GO-FORTH, GO-FORWARD, GO-AFTER, Kay 2008), [REDAKTOWANE]

W przypadku weryfikowanej w niniejszym raporcie AKL zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, tj. analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi refundowanymi w danym wskazaniu.

W toku procesu analitycznego w Agencji stwierdzono szereg ograniczeń odnośnie wnioskowania na podstawie przedłożonych raportów oraz prac źródłowych.

We wszystkich RCT włączonych do przeglądu, dotyczących zarówno GOL [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] wiązało się z istotnie statystycznie lepszymi wynikami zdrowotnymi, w porównaniu do PLC, [REDAKTOWANE]

Zgodnie z ChPL, najczęściej raportowanym działaniem niepożądanym w kontrolowanych badaniach obserwowane w badaniach klinicznych i zgłaszanym 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.

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 .

Skuteczność praktyczna

Nie dotyczy

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z ChPL, najczęściej raportowanym działaniem niepożądanym w kontrolowanych badaniach obserwowane w badaniach klinicznych i zgłaszanym 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 bezpieczeństwa pochodzących z badań: GO-FORWARD, GO-FORTH, GO-AFTER ORAZ Kay 2008 można stwierdzić, iż GOL jest stosunkowo bezpieczną terapią. Częstość wszystkich działań niepożądanych oraz poważanych działań w grupie otrzymujących GOL 50 mg we wszystkich badaniach włączonych do przeglądu (GO-FORWARD, GO-AFTER, GO-FORTH, Kay2008) była porównywalna z obserwowaną w grupie PLC. Podobnie w przypadku pozostałych raportowanych AEs nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych między ocenianą interwencją a PLC.

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 rozpoznaniem zapalenia stawów o przebiegu agresywnym. .

Ze względu na stwierdzenie w AKL braku istotnych klinicznie różnic w sile interwencji pomiędzy poszczególnymi inhibitorami TNF-alfa, zastosowano analizę minimalizacji kosztów (CMA), którą przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego, tożsamą z perspektywą wspólną, z uwzględnieniem bezpośrednich kosztów medycznych.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analizę przygotowano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w 2-letnim horyzoncie czasowym,

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy

Uwagi do zapisów programu lekowego

Trzech z spośród 5 powołanych ekspertów klinicznych wniosło uwagi do zapisów programu lekowego. Dotyczyło one głównie tematyki wdrożenia terapii oraz dawkowania leku.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono rekomendacje kliniczne dotyczące wnioskowanej technologii wskazują na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo. Inhibitorów TNF-alfa, w tym GOL w terapii biologicznej RZS. Jednakże należy mieć na uwadze, iż w przypadku GOL wymagane jest dalszoplanowe dostarczenie dowodów naukowych dot. jego skuteczności.

Wszystkie odnalezione rekomendacje refundacyjne zalecają finansowanie GOL u pacjentów z agresywnym RZS, po niepowodzeniu leczenia LMPCh. Finansowanie golimumabu u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni metotreksatem jest niezalecane.

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy

Źródła

Piśmiennictwo

Aaltonen 2012	Kalle J. Aaltonen, Liisa M. Virkki, Antti Malmivaara, Yrjö T. Kontinen, Dan C. Nordström, Marja. Blom Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Existing TNF Blocking Agents in Treatment of Rheumatoid Arthritis. PLoS One. 2012;7(1):e30275.
ACR 2007	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
ACR 2012	Jasvinder S, Daniel E. Furst, Aseem Bharat. 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology Recommendations for the Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Biologic Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care & Research Vol. 64, No. 5, May 2012, pp 625–639
ARMADA	Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, Teoh LA, Fischkoff SA, Chartash EK. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. Arthritis Rheum. 2003 Jan;48(1):35-45.
AWMF 2012	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie. German guidelines for the sequential medical treatment of rheumatoid arthritis 2012: adapted EULAR recommendations and update of a treatment algorithm. Z Rheumatol. 2012 Sep;71(7):592-603
Bednarek 2009	Bednarek A., Balcer N., Samborski W., Leki biologiczne stosowane w reumatologii – część 1. Farmacja Współczesna 2009; 2: 156-164
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. Clinical Therapeutics (2010) 32:10 (1681-1703).
BSR/BHRP 2009	Luqmani R., Hennell S., Estrach C., British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (after the first 2 years). Rheumatology (Oxford). 2009 Apr;48(4):436-9
CADTH 2010	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Cedac final recommendation. Golimumab (Simponi – Schering Plough Inc.). Indication: Rheumatoid Arthritis.
Chen 2009	Chen DY, Chou SJ, Hsieh TY, Chen YH, Chen HH, Hsieh CW, Lan JL. Randomized, double-blind, placebo-controlled, comparative study of human anti-TNF antibody adalimumab in combination with methotrexate and methotrexate alone in Taiwanese patients with active rheumatoid arthritis. J Formos Med Assoc. 2009 Apr;108(4):310-9. doi: 10.1016/S0929-6646(09)60071-1.
Chen 2006	Chen H.A., Lin K.C., Chen C.H., Liao H.T., Wang H.P., Chang H.N., Tsai C.Y., Chou C.T. The effect of etanercept on anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2006 Jan;65 (1):35-9.
CRA 2012	Bykerk V., Akhavan P., Hazlewood G. Canadian Rheumatology Association Recommendations for Pharmacological Management of Rheumatoid Arthritis with Traditional and Biologic Disease-modifying Antirheumatic Drugs. J Rheumatol 2012;39:1559-1582
DEO19	Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, Fischkoff SA, Chartash EK. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. Arthritis Rheum. 2004 May;50(5):1400-11. Keystone EC, Haraoui B, Bykerk VP. Role of adalimumab in the treatment of early rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2003 Sep-Oct;21 (5 Suppl 31):S198-9 Jamal S, Patra K, Keystone EC. Adalimumab response in patients with early versus established rheumatoid arthritis: DE019 randomized controlled trial subanalysis. Clin Rheumatol. 2009 Apr;28 (4):413-9.
Desai 2012	Desai R.J. Rao J. Biddle A.K. Cost-effectiveness analysis of golimumab for the treatment of rheumatoid Arthritis Value in Health (2012) 15:4 (A39).
EULAR 2010	Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC., EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis. 2010 Jun;69(6):964-75
Felson 1993	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
Filipowicz-Sosnowska 2002	Filipowicz-Sosnowska A, Stanisławska-Biernat E, Zubrzycka-Sienkiewicz A. Reumatoidalne zapalenie stawów. Medycyna po Dyplomie 2002;11:63-76.
Fransen 2009	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
Głuszko 2012	Głuszko P., Filipowicz-Sosnowska A., Tlustochowicz W., Reumatoidalne zapalenie stawów. Reumatologia 2012; 50, 2: 83–90
GO-AFTER	Smolen J.S. Kay J. Doyle M.K. Landewe R. Matteson E.L. Wollenhaupt J. Gaylis N. Murphy F.T. Neal J.S. Zhou Y. Visvanathan S. Hsia E.C. Rahman M.U. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor (alpha) inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. The Lancet (2009) 374:9685 (210-221) Smolen JS, Kay J, Landewé RB, Matteson EL, Gaylis N, Wollenhaupt J, Murphy FT, Zhou Y, Hsia EC, Doyle MK. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis who have previous experience with tumour necrosis factor inhibitors: results of a long-term extension of the randomised, double-blind, placebo-controlled GO-AFTER study through week 160. Ann Rheum Dis. 2012 Mar 29. [Epub ahead of print]
GO-FORTH	Keystone E.C., Genovese M.C., Klareskog L., Hsia E.C., Hall S.T., Miranda P.C., Pazdur J., Bae S.C., Palmer W., Zrubek J., Wiekowski M., Visvanathan S., Wu Z., Rahman M.U.; GO-FORWARD Study. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor (alpha) given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. Ann Rheum Dis. 2009 Jun;68 (6):789-96.

GO-FORWARD	Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Miyasaka N, Koike T, Kanazawa M, Oba T, Yoshinari T, Baker D. Golimumab in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: Results of the GO-FORTH study <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> (2012) 71:6 (817-824).
GUIPCAR 2011	GUIPCAR Group. Update of the clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain. Madrid: Spanish Society of Rheumatology; 2011 Dec. p.367
HAS 2007	Rheumatoid arthritis: treatment of established RA. HAS Guidelines Department and Health Economics Assessment and Public Health Department. September 2007. Haute Autorité de Santé
HAS 2012	HAS. Transparency Committee Opinion 1 February 2012
ISR 2011	Caporali R., Conti F., Aliverinini S., Recommendations for the use of biologic therapy in rheumatoid arthritis: update from the Italian Society for Rheumatology. <i>Clin Exp Rheumatol.</i> 2011 May-Jun;29(3 Suppl 66):S7-27
Kay 2008	Kay J., Matteson E.L., Dasgupta B., Nash P., Durez P., Hall S., Hsia E.C., Han J., Wagner C., Xu Z., Visvanathan S., Rahman M.U. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. <i>Arthritis Rheum.</i> 2008 Apr;58 (4):964-75
Kim 2007	Ho-Youn KIM, Soo-Kon LEE, Yeong Wook SONG, Dae-Hyun YOO, Eun-Mi KOH, Bin YOO6 and Allison LUO7A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of the human anti-tumor necrosis factor antibody adalimumab administered as subcutaneous injections in Korean rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. <i>APLAR Journal of Rheumatology</i> 2007; 10: 9–16
Kucharz 2010	Kucharz E.J., <i>Reumatoidalne Zapalenie Stawów</i> . W: Puszczewicz M. (red.) (2010), <i>Reumatologia (Wielka Interna)</i> , Medical Tribune Polska, Warszawa
Lan 2004	Lan JL, Chou SJ, Chen DY, Chen YH, Hsieh TY, Young M Jr. A comparative study of etanercept plus methotrexate and methotrexate alone in Taiwanese patients with active rheumatoid arthritis: a 12-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study. <i>J Formos Med Assoc.</i> 2004 Aug;103(8):618-23.
Leszczyński 2007	Leszczyński P, Hrycaj P, Mackiewicz S. Osteoporoza u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów – realny problem czy fikcja? Ocena występowania złamań trzonów kręgowych u kobiet z reumatoidalnym zapaleniem stawów w wieku do 50 lat. <i>Reumatologia</i> 2007; 45, 6: 362–368.
Matusiak 2012	Matusiak Ł., Szepietowski J., Jakość życia pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów leczonych etanerceptem, <i>Przegląd Dermatologiczny</i> 2012, tom 99, s: 637–646
Ministry of Health and Long-Term Care, Comitee do Evaluate Drugs 2011	Committee to Evaluate Drugs (CED). Recommendations and Reasons. Golimumab for rheumatoid arthritis. April 2011
Nguyen 2010	Nguyen C.M, Mendes M, Bounthavong M, Christopher M, Morreale A.P. Cost-utility analysis of tumor necrosis factor-alpha inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis using a markov model. <i>Value in Health</i> (2010) 13:3 (A127-A128).
Nguyen 2012	Nguyen C.M, Bounthavong M, Mendes M.A.S, Christopher M.L.D, Tran J.N, Kazerooni R, Morreale A.P. Cost utility of tumour necrosis factor-(alpha) inhibitors for rheumatoid arthritis: An application of bayesian methods for evidence synthesis in a markov model. <i>Pharmacoeconomics</i> (2012) 30:7 (575-593).
NICE 2009	NICE clinical guideline 79. Rheumatoid arthritis The management of rheumatoid arthritis in adults. http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG79NICEGuideline.pdf
NICE 2011	1. NICE technology appraisal guidance 225. Golimumab for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of previous disease-modifying anti-rheumatic drugs. 2. NICE technology appraisal 224. Golimumab for the treatment of methotrexate-naive rheumatoid arthritis (terminated appraisal)
Nowak 2005	Nowak M, Marek B, Głogowska-Szeląg J i wsp. Powikłania oczne w reumatoidalnym zapaleniu stawów. <i>Ru</i> 2005; 43, 4: 216–221.
Olas 2006	Olas J, Gajos G, Bucka J i wsp. Przyczyny śmiertelności sercowo-naczyniowej w grupie pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. <i>Post Dermatol Alergol</i> 2006; XXIII, 1: 26–30.
Oldfield 2009	Oldfield V., Plosker G.L. Golimumab: in the treatment of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. <i>BioDrugs.</i> 2009;23 (2):125-35.
PBAC 2010	Public Summary Document. Product: GOLIMUMAB, injection 50 mg in 0.5 mL, pre-filled syringe, single use prefilled pen, Simponi. March 2010
PTAC 2010	PTAC meeting held 6 & 7 May 2010 (minutes for web publishing)
Raczkiewicz-Papierska 2005	Raczkiewicz-Papierska A, Bachtá A, Zagrodzka M. Patologia kręgosłupa szyjnego w reumatoidalnym zapaleniu stawów. <i>Ru</i> 2005, 43; 5: 286-292.
REFLEX	Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, Keystone EC, Loveless JE, Burmester GR, Cravets MW, Hessew EW, Shaw T, Totoritis MC; REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. <i>Arthritis Rheum.</i> 2006 Sep;54(9):2793-806.
SIGN 2011	Management of early rheumatoid arthritis. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, luty 2011
Singh 2010	Singh JA, Noorbaloochi S, Singh G. Golimumab for rheumatoid arthritis. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2010, Issue 1. Art. No.: CD008341.
Singh 2011	Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, Filippini G, Skoetz N, Francis D, Lopes LC, Guyatt GH, Schmitt J, La Mantia L, Weberschock T, Roos JF, Siebert H, Hershan S, Lunn MP, Tugwell P, Buchbinder R. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2011 Feb 16;(2):CD008794.
Szczeklik 2011 TEMPO	Szczeklik A, Gajewski P, <i>Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011.</i> A Kavanaugh, L Klareskog, D van der Heijde, J Li, B Freundlich, M Hooper. Improvements in clinical response

	between 12 and 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis on etanercept therapy with or without methotrexate Ann Rheum Dis 2008;67:1444–1447.
The Scottish Medicines Consortium 2011	Scottish Medicines Consortium. Golimumab 50mg solution for injections pre-filled pen (auto-injector) or pre-filled syringe (Simponi). SMC No. (733/11). 07 October 2011
Zespół Ekspertów Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii 2008	Tłustołowicz W, Brzosko M, Filipowicz-Sosnowska A i wsp. Stanowisko Zespołu Ekspertów Konsultanta Krajowego ds. Reumatologii w sprawie diagnostyki i terapii reumatoidalnego zapalenia stawów. Reumatologia 2008; 46: 111-114.

Załączniki

Zal. 1. Program lekowy „LECZENIE GOLIMUMABEM REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW O PRZEBIEGU AGRESYWNYM”.

Zal. 2. Analiza kliniczna: Golimumab w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów. Analiza efektywności klinicznej.

Analiza ekonomiczna: Golimumab w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia: Golimumab w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów.
Analiza wpływu na system opieki zdrowotnej.

Zal. 5. ChPL Simponi.

Zal. 6. Zgodność analiz z wymaganiami minimalnymi.

Zal. 7. Uzupełnienie analiz wnioskodawcy.

Korespondencja

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 2013-06-29
9. [redacted] - opinia 2013-06-25
10. MZ – uzupełnienia min. wymagań 2013-06-27
11. NFZ - dane 2013-07-01
12. [redacted] – opinia 2013-07-04
13. MSD – przekazanie zacierzeń 2 013-07-17