



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
świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią
zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-DS-4351-4/2013

Data ukończenia: 19 lipca 2013 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

ADA - adalimumab

Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji

BASDAI - (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) – skala oceny aktywności choroby

BASFI - (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) skala oceny funkcjonowania (sprawności fizycznej)

BASMI (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*) skala oceny ruchomości kręgosłupa

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

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

ETA - etanercept

GOL – golimumab

IFX - infliximab

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

MASES (ang. *Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score*) skala oceny zapalenia przyczepów ścięgniętych

MD – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnica 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

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

SPARCC (ang. *Spondylitis Research Consortium of Canada Entesitis Index*) wskaźnik Konsorcjum ds. Badań nad Spondyloartropatiami, służący do oceny zapalenia przyczepów ścięgniętych

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

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

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..... | 10 |
| 2.5. Wnioskowana technologia medyczna | 10 |
| 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej | 12 |
| 2.5.2. Status rejestracyjny | 12 |
| 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją | 13 |
| 3. Ocena analizy klinicznej | 17 |
| 3.1. Alternatywne technologie medyczne..... | 17 |
| 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu | 17 |
| 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy | 22 |
| 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne | 22 |
| 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy..... | 25 |
| 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy..... | 25 |
| 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania | 25 |
| 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia | 25 |
| 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy..... | 26 |
| 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy..... | 37 |
| 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy..... | 40 |
| 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności | 41 |
| 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa | 46 |
| 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa | 47 |
| 3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej | 49 |
| 4. Ocena analizy ekonomicznej | 49 |
| 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne | 51 |
| 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy | 51 |
| 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy..... | 54 |
| 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy..... | 55 |
| 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej | 56 |
| 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy | 56 |
| 4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy..... | 56 |
| 4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy | 57 |
| 4.5.4. Obliczenia własne Agencji..... | 57 |
| 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej..... | 58 |
| 5. Ocena analizy wpływu na budżet | 60 |
| 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 60 |

| | |
|---|-----------|
| 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy | 62 |
| 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet..... | 63 |
| 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy | 63 |
| 5.3.2. Obliczenia własne Agencji..... | 60 |
| 5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet | 65 |
| 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka | 67 |
| 7. Uwagi do zapisów programu lekowego | 68 |
| 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę | 69 |
| 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii..... | 70 |
| 9.1. Rekomendacje kliniczne | 70 |
| 9.2. Rekomendacje refundacyjne..... | 70 |
| 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji | 70 |
| 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach | 72 |
| 11. Opinie ekspertów..... | 74 |
| 12. Kluczowe informacje i wnioski | 75 |
| 13. Źródła..... | 79 |
| 14. Załączniki | 81 |

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

MZ-PLA-460-15149-171/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: **zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa**

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:

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

Simponi® (golimumab)

w ramach programu lekowego: „Leczenie golimumabem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią ZZSK”

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,
Nederland

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

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych¹:

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

¹ <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search>

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 29 kwietnia 2013 r. znak: MZ-PLA-460-15149-171/BRB/13 (data wpływu do AOTM 29 kwietnia 2012 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości AOTM oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego: Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 ampułko-strzykawką, EAN: 5909990717200; Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 wstrzykiwacz, EAN: 5909990717187; w ramach programu lekowego: leczenie golimumabem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

Do wniosku refundacyjnego dołączono następujące analizy:

- Analiza kliniczna: Golimumab w terapii zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. [REDAKTOWANE]. Sierpień 2012;
- Analiza ekonomiczna: Golimumab w terapii zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Analiza minimalizacji kosztów. [REDAKTOWANE]. Sierpień 2012;
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia: Golimumab w terapii zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Analiza wpływu na system opieki zdrowotnej. [REDAKTOWANE]. Sierpień 2012;

Pismem z dnia 27 maja 2013 r., znak: AOTM-DS-4351-4(3)/AW/2013 Prezes Agencji przekazał Ministrowi Zdrowia informację na temat niezgodności przedłożonych analiz dla preparatu Simponi względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r., w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 0 poz. 388). Pismem z dnia 07 czerwca, znak: MZ-PLR-460-18841-3/KB/13 Minister Zdrowia zwrócił się do podmiotu wnioskującego o objęcie refundacją Simponi w ocenianym wskazaniu, firmy MSD Polska Sp. z o.o. z prośbą o uzupełnienie wniosku w kontekście wskazanych przez Prezesa Agencji uchybień.

Pismem z dnia 26 czerwca 2013 r., (data wpływu do Agencji 27 czerwca 2013 r.) Minister Zdrowia przekazał uzupełnienie wniosku dla preparatu Simponi, przedłożone przez firmę MSD Polska Sp. z o.o. w postaci zaktualizowanego kompletu analiz.

W złożonym wniosku, jako argumenty za niezwłocznym objęciem refundacją, podmiot odpowiedzialny podkreśla fakt, iż golimumab jest stosowany podskórnie raz na miesiąc oraz iż koszt rocznej terapii jest niższy od innych leków podskórnych z tej grupy.

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

Wnioskowana technologia nie była wcześniej przedmiotem oceny Agencji.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

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

| Świadczenie | Dokumenty Nr i data wydania | Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP | Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji |
|--|--|---|---|
| w sprawie zmiany warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „Leczenie inhibitorami TNF-alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów | Stanowisko RK Nr 34/12/2010 z dnia 24 maja 2010 r. Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 16/2010 z dnia 24 maja 2010 r. | <u>Zalecenia:</u> RK uznaje za zasadną zmianę warunków realizacji świadczenia „Leczenie inhibitorami TNF-alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa” zgodnie z propozycją przedstawioną w zleceniu Ministra Zdrowia. Proponowane zmiany, zawarte w piśmie zlecającym, obejmują: – W kolumnie Świadczeniobiorcy: zamianę | <u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zmianę warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „Leczenie inhibitorami TNF-alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”, realizowanego w zakresie programu zdrowotnego, w kształcie przedstawionym zleceniem Ministra Zdrowia z dnia 8 kwietnia 2010 r. (znak pisma: MZ-PLA-460- |

| | | | |
|--|--|---|---|
| <p>kręgosłupa”</p> | | <p>zapisu „niepodawanie w tym samym czasie” na „nie podawane w tym samym czasie”</p> <p>– W kolumnie Schemat dawkowania leków w programie: zamianę zapisu ”Nie należy zamieniać jednego leku anty TNF-alfa na drugi w przypadku braku skuteczności pierwszego” na „Nie należy zamieniać jednego leku anty TNF-alfa na drugi w przypadku braku lub zaniku skuteczności pierwszego”</p> <p>– W kolumnie Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu: wykreślenie punktu 15</p> <p>Zaproponowane zmiany nie wzbudziły zastrzeżeń Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Rada uznała, że zaproponowane przez Ministerstwo Zdrowia zmiany są odzwierciedleniem aktualnej praktyki klinicznej, ich przeprowadzenie leży w interesie pacjentów i nie będą miały one istotnego wpływu na budżet płatnika publicznego.</p> | <p>9735-47/BRB/10).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Zaproponowane zmiany warunków realizacji przedmiotowego świadczenia, realizowanego w ramach programu zdrowotnego, według 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>Zaproponowane zmiany warunków realizacji świadczenia zostały uznane przez ekspertów klinicznych i konsultantów krajowych z dziedzin medycyny odpowiednich dla przedmiotowego świadczenia, a w opinii Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, „proponowana zmiana jest zmianą korzystną, która dodatkowo uszczelni system refundacji”.</p> <p>Zgodnie z ww. zleceniem Ministra Zdrowia, w przedmiotowej sprawie nie jest konieczne opracowanie raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej.</p> |
| <p>w sprawie <u>zakwalifikowania</u> świadczenia opieki zdrowotnej, „leczenie inhibitorami TNF-alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”, w zakresie programu zdrowotnego jako świadczenia gwarantowanego</p> | <p>Stanowisko RK Nr 19/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 11/2009 z dnia 14 grudnia 2009 r.</p> | <p><u>Zalecenia:</u></p> <p>RK uważa za zasadne zakwalifikowanie programu zdrowotnego: „Leczenie inhibitorami TNF-α świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa” jako świadczenia gwarantowanego, realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Wnioskowane świadczenie było już przedmiotem obrad i zostało pozytywnie zaopiniowane przez RK. W świetle zaprezentowanych danych, świadczenie to istotnie poprawia dostęp pacjentów do nowoczesnych terapii w danym schorzeniu.</p> | <p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie inhibitorami TNF-alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa” w zakresie programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego, realizowanego zgodnie z warunkami realizacji zaproponowanymi w zleceniu Ministra Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r. (znak pisma: MZ-PL-460-9759-1/EM/09).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Świadczenie opieki zdrowotnej „leczenie inhibitorami TNF-alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa” w zakresie programu zdrowotnego, uzyskało pozytywną opinię członków Rady Konsultacyjnej AOTM dla zakwalifikowania go, jako świadczenia gwarantowanego, popartą stosownym stanowiskiem.</p> <p>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.</p> |
| <p>w sprawie <u>wyłonienia terapii</u> inicjującej w terapeutycznym programie zdrowotnym „Leczenie inhibitorami TNF chorych z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”</p> | <p>Stanowisko RK Nr 39/11/2009 z dnia 25 maja 2009 r.</p> | <p><u>Zalecenia:</u></p> <p>RK rekomenduje stosowanie jako terapii inicjującej u chorych z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), adalimumabu lub etanerceptu, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Analiza efektywności klinicznej, omówiona w stanowisku Rady Konsultacyjnej 14/04/2009 z dnia 16 lutego 2009 r., wskazuje, że inhibitory TNF alfa mają podobną efektywność i profil bezpieczeństwa w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Analiza minimalizacji kosztów</p> | |

| | | | |
|--|---|---|--|
| | | <p>wykazała, że koszt terapii adalimumabem i etanerceptem jest porównywalny i znacząco niższy od terapii infliksymabem. Analiza wrażliwości wykazała stałość tych wyników w szerokich granicach zmienności parametrów wejściowych modelu.</p> <p>Ponieważ różnice w kosztach terapii etanerceptem i adalimumabem są niewielkie, każdy z tych leków mógłby być stosowany w terapii inicjującej u chorych z ZZSK.</p> | |
| <p>w sprawie finansowania etanerceptu (Enbrel®), infliksymabu (Remicade®) i adalimumabu (Humira®) w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa</p> | <p>Stanowisko RK Nr 14/04/2009 z dnia 16 lutego 2009 r.</p> | <p><u>Zalecenia:</u> RK rekomenduje finansowanie ze środków publicznych etanerceptu (Enbrel®), infliksymabu (Remicade®) i adalimumabu (Humira®) w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, z uwzględnieniem wyboru w terapii inicjującej leku aktualnie najtańszego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępne dowody naukowe wskazują, że efektywność kliniczna mierzona specyficznymi dla choroby kwestionariuszami oraz porównywalny profil bezpieczeństwa adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu nie różni się. Pacjenci chorujący na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) słabo bądź w ogóle nie reagują na leki modyfikujące przebieg choroby, stąd inhibitory TNFα praktycznie stanowią terapię drugiego rzutu w tym schorzeniu i wskazane jest finansowanie ich ze środków publicznych. Finansowanie w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego umożliwi monitorowanie leczenia oraz prowadzenie rejestru leczonych pacjentów.</p> | |

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) jest przewlekłą, postępującą chorobą zapalną stawów. Charakteryzuje się zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych, stawów kręgosłupa oraz więzadeł i tkanek okołokręgosłupowych. Możliwe jest zajęcie stawów obwodowych, przyczepów ścięgniętych oraz wystąpienie objawów pozastawowych. Choroba powoduje ból i prowadzi do stopniowego usztywnienia kręgosłupa. (Stanisławska-Biernat 2012)

ZZSK należy do grupy chorób reumatologicznych klasyfikowanych jako spondartylopatie. Do tej grupy należą również takie choroby jak łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS), reaktywne zapalenie stawów, zapalenie stawów towarzyszące zapalnym nieswoistym chorobom jelit – chorobie Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącemu zapaleniu jelita grubego. (Stanisławska-Biernat 2012)

Epidemiologia

Częstość występowania ZZSK szacuje się na 0,1-1,4% populacji, a w Europie Środkowej wynosi 0,3-0,5%. Roczna zapadalność wynosi 0,5-14/100 000. Mężczyźni chorują 2-3 razy częściej niż kobiety. Choroba rozpoczyna się najczęściej pod koniec okresu dojrzewania lub u młodych dorosłych, bardzo rzadko występuje po 40. rż., może jednak wystąpić u dzieci i osób starszych. (Szczekliki 2011)

Etiologia i patogeneza

Etiologia choroby nie jest znana. Prawdopodobnie do rozwoju choroby konieczne jest nałożenie się kilku czynników: genetycznych, immunologicznych i środowiskowych. Markerem genetycznym choroby jest antygen HLA-B27, który jest obecny u 80-98% chorych rasy białej i 8% osób w populacji ogólnej. (Szczekliki 2011)

Istotną rolę w patogenezie choroby odgrywają limfocyty T. W materiale pobranym drogą biopsji ze stawów krzyżowo-biodrowych zmienionych zapalnie wykazano obecność nacieków złożonych z limfocytów T CD4+ i CD8+ oraz makrofagów. Proteoglikany znajdujące się w chrząstce stawowej, ścięgnach, pierścieniach włóknistych, ścianach naczyń tętniczych i błonie naczyniowej oka mogą odgrywać rolę w patogenezie ZZSK. Proces zapalny indukowany jest przez cytokiny prozapalne – IL-23, IL-17, IL-6. Bardzo ważną rolę odgrywa TNF- α . (Szczeklik 2011)

Obraz kliniczny

Objawy choroby narastają stopniowo, początek jest zazwyczaj trudny do uchwycenia. U chorych występują dolegliwości bólowe początkowo w okolicy lędźwiowo-krzyżowej, promieniujące do pachwin, pośladków i stawów kolanowych oraz ograniczenie ruchomości kręgosłupa. Ból nasila się w nocy, rano pojawia się uczucie sztywności. Nasilenie bólu zmniejsza się po wykonaniu ćwiczeń fizycznych. W następnym okresie dochodzi do zmian zapalnych w coraz wyższych odcinkach kręgosłupa. Zajęcie procesem zapalnym odcinka szyjnego wiąże się początkowo z ograniczeniem jego ruchomości a następnie całkowitą jej utratą. W przypadku zmian w obrębi stawów obwodowych chorzy skarżą się na ból i ograniczenie ruchomości. (Szczeklik 2011)

W przebiegu ZZSK mogą występować również objawy niezwiązane z układem ruchu ze strony narządu wzroku, układu krążenia, oddechowego, moczowo-płciowego, nerwowego oraz pokarmowego. (Szczeklik 2011)

Rozpoznanie

Rozpoznanie ZZSK jest ustalane na podstawie Zmodyfikowanych Kryteriów Nowojorskich dla ZZSK, składających się z dwóch części: klinicznej i radiologicznej.

Do kryteriów klinicznych należą:

- ból dolnej części pleców i uczucie sztywności trwające dłużej niż 3 miesiące z poprawą po ćwiczeniach, ale nieustępujące w czasie odpoczynku,
- ograniczenie ruchomości odcinka lędźwiowego kręgosłupa w płaszczyznach strzałkowej i czołowej,
- ograniczenie rozszerzalności oddechowej w odniesieniu do wartości prawidłowych skorelowanych z wiekiem i płcią.

Do kryteriów radiologicznych należą:

- obustronne zmiany zapalne w stawach krzyżowo-biodrowych ≥ 2 stopnia lub
- jednostronne 3-4 stopnia.

Rozpoznanie ZZSK jest pewne, gdy spełnione jest kryterium radiologiczne i co najmniej jedno z kryteriów klinicznych. (Stanisławska-Biernat 2012)

Diagnostyka

W celu ustalenia rozpoznania ZZSK należy wykonać:

- badania przedmiotowe i podmiotowe,
- badania laboratoryjne (CRP, HLA-B27),
- badania obrazowe (RTG, MR).

(Stanisławska-Biernat 2012)

Leczenie i cele leczenia

Głównym celem leczenia chorych na ZZSK jest długoterminowe utrzymanie możliwie najwyższej jakości życia zależnej od stanu zdrowia poprzez: kontrolę objawów i zapalenia, zapobieganie postępowi zmian strukturalnych, zachowanie lub normalizację stanu funkcjonalnego i udziału w życiu społecznym. (Stanisławska-Biernat 2012)

Edukacja pacjentów i regularne ćwiczenia są podstawą leczenia niefarmakologicznego. W leczeniu farmakologicznym stosuje się: NLPZ, leki przeciwbólowe, SSZ lub MTX u chorych zajęciem stawów obwodowych oraz glikokortykoidy stosowane miejscowo. W przypadku niewystarczającej odpowiedzi na powyższe leczenie i utrzymującej się wysokiej aktywności choroby stosuje się inhibitory TNF. (Stanisławska-Biernat 2012)

Przebieg naturalny i rokowanie

Przebieg choroby jest przewlekły i postępujący, mogą jednak występować okresy zaostrzeń i remisji. Ze względu na utratę prawidłowych krzywizn kręgosłupa i jego usztywnienie oraz często występujące równoczesne zmiany w stawach obwodowych następuje zmiana postawy a także występują przykurcze w obrębie kończyn. (Szczeklik 2011)

Simponi® (golimumab)

w ramach programu lekowego: „Leczenie golimumabem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią ZZSK”

Zapalenie błony naczyniowej oka powoduje upośledzenie wzroku. Z powodu odczuwanego bólu w godzinach nocnych, sztywności porannej i stałego uczucia zmęczenia chory ma utrudnioną aktywność życiową i może przechodzić depresje. (Szczeklik 2011)

W ciągu pierwszych 10 lat choroby często następuje upośledzenie sprawności, dochodzi do zmian w stawach obwodowych i zmian radiologicznych w obrębie kręgosłupa, jest to szczególnie ważny okres dla dalszego rokowania. Ze względu na częste powikłania takie jak skorobawica, złamania kręgosłupa i zmiany narządowe, czas przeżycia chorych na ZZSK jest krótszy niż w populacji ogólnej. (Szczeklik 2011)

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych

| | |
|---|---|
| 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), 50mg, roztwór do wstrzykiwań, poskórnie, 1 wstrzykiwacz, 50 mg, 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 błonowej postaci ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- α), zapobiegając wiązaniu się TNF- α z jego receptorami. |

Oprócz wnioskowanej technologii lekowej dopuszczone do obrotu są również²:

- 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 | zgodnie z ChPL: w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie; PL w kryteriach kwalifikacji doprecyzowuje pojęcia „ciężka i aktywna postać” oraz „niewystarczająca odpowiedź na konwencjonalne leczenie” |
| Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu | 50 mg raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca 100 mg raz w miesiącu u pacjentów z masą ciała powyżej 100 kg, u których nie wystąpiła odpowiednia odpowiedź kliniczna po 3 lub 4 dawkach |
| Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego | 1. Reumatoidalne zapalenie stawów 2. Łuszczykowe zapalenie stawów |
| Przeciwwskazania | Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia, takie jak posocznica, i zakażenia oportunistyczne. |

² 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

Simponi® (golimumab)

w ramach programu lekowego: „Leczenie golimumabem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią ZZSK”

| | |
|-----------------------|---|
| | 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.).³

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

| | |
|---|---|
| Cena zbytu netto | ██████████ wstrzykiwacz ampułko-strzykawka |
| 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 ŚWIADCZENIOBIORCÓW Z CIĘŻKĄ, AKTYWNĄ POSTACIĄ ZESZTYWNIAJĄCEGO ZAPALENIA STAWÓW KRĘGOSŁUPA (ZZSK) |
| Cel programu* | <ol style="list-style-type: none">uzyskanie kontroli nad aktywnością choroby – indukcja i utrzymanie remisjipoprawa jakości życia chorych, poprzez umożliwienie chorym na ciężką, aktywną postać zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) powrotu do pełnej aktywności życiowej, możliwie bez konieczności ciągłej terapii;zmniejszenie liczby pow kłań ze strony narządu ruchu (nieodwracalnych deformacji) i pozastawowych u chorych, jak również ograniczenie negatywnego wpływu działań niepożądanych, związanych z ciągłą farmakoterapią;ograniczenie niepełnosprawności chorych z powodu ZZSKzniesienie barier fizycznych w dostępie do leczenia (zmniejszenie odległości między miejscem realizacji programu, a miejscem zamieszkania pacjenta poprzez zwiększenie liczby placówek realizujących program). Świadczeniodawca wykonujący program w danym województwie jest zobowiązany do zorganizowania podania leku pacjentom uczestniczącym w programie, za pośrednictwem świadczeniodawców w powiatach województwa, z uwzględnieniem zarówno dostępności dla świadczeniobiorców, jak i optymalizacji ponoszonych przez płatnika kosztów podania leku. |
| Kryteria włączenia do programu | Kryteria kwalifikacji: <ol style="list-style-type: none">Pacjent jest kwalifikowany do programu leczenia biologicznego przewidzianych przez program przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych kwalifikuje do programu pacjentów zgłoszonych do kwalifikacji za pośrednictwem aplikacji komputerowej wskazanej przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.Wymagane dane pacjentów zgłoszonych do kwalifikacji, w tym zakodowane dane osobowe (wskazane w aplikacji komputerowej) oraz dane opisujące stan kliniczny (wymienione w opisie programu i powtórzone w aplikacji komputerowej) muszą zostać przekazane do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych za pośrednictwem aplikacji komputerowej wskazanej przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Finansowanie zastosowania substancji czynnych wymienionych w opisie programu następuje po dokonaniu kwalifikacji przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.Do programu kwalifikuje się pacjentów z:<ol style="list-style-type: none">rozpoznanem ZZSK ustalonym na podstawie zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich; |

³ http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/125289s000_SumR.pdf

| | |
|--|---|
| | <p>2) aktywną i ciężką postacią choroby, która musi być udokumentowana dwukrotnie w odstępie przynajmniej 12 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie, którzy wykazują niezadowolającą odpowiedź na co najmniej dwa tradycyjnie stosowane leki niesteroidowe przeciwzapalne, stosowane przez co najmniej 3 miesiące każdy (niepodawane w tym samym czasie), w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce; aby wykazać, że odpowiedź na tradycyjnie stosowane leki jest niezadowolająca należy udokumentować nieskuteczność leczenia objawów zajęcia kręgosłupa lub stawów obwodowych, lub przyczepów ścięgniowych.</p> <p>Aktywną postać choroby należy udokumentować tak, aby były spełnione wszystkie 3 poniższe kryteria:</p> <p>1) wartość BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) większy lub równy 4 – w dwukrotnych pomiarach, w odstępie co najmniej 12 tygodni;</p> <p>2) ból kręgosłupa na wizualnej skali 10 cm większy lub równy 4 cm - w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 12 tygodni;</p> <p>3) ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), która powinna być większa niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm; taka ocena powinna być dokonana również przez drugiego lekarza doświadczonego w leczeniu inhibitorami TNF alfa chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych; w tej ocenie ekspert powinien oprzeć się w szczególności na takich parametrach, jak czynniki ryzyka szybkiej progresji choroby, ze szczególnym uwzględnieniem zapalenia stawu biodrowego, dużych stężeń CRP we krwi lub wartości OB, kłębkowatych palców stóp, słabej skuteczności niesteroidowych leków przeciwzapalnych, ograniczenia ruchomości odcinka lędźwiowego kręgosłupa, zajęcia stawów obwodowych, początku choroby przed 16 rokiem życia, wartością BASFI, BASMI, statusu aktywności zawodowej, występowaniem powikłań narządowych, w tym wtórnej amyloidozy potwierdzonej badaniem biopsyjnym tkanki tłuszczowej, zajęciem narządu wzroku z częstymi zapaleniami błony naczyniowej, oceny postępujących zmian radiologicznych ze zwróceniem uwagi na ankylozę kręgosłupa czy skostnienie mostków międzykręgowych; ocena ta powinna być przeprowadzona jednokrotnie po drugim pomiarze wartości BASDAI i VAS bólu kręgosłupa.</p> <p>Kryteria kwalifikacji do programu pacjentów z ZZSK leczonych uprzednio w ramach farmakoterapii niestandardowej, świadczeń za zgodą płatnika lub w ramach jednorodnych grup pacjentów:</p> <p>Do programu kwalifikowani są również pacjenci, którzy uprzednio byli już leczeni w ramach farmakoterapii niestandardowej, świadczeń za zgodą płatnika lub w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) cząsteczkami leków - inhibitorów TNF alfa jeżeli zostali zakwalifikowani zgodnie z zapisami obecnego programu a lekarz posiada odpowiednią dokumentację. Jeżeli terapia ta była nieprzerwana i trwała dłużej niż 12 tygodni oraz wykazano w tym czasie wystąpienie i utrzymanie adekwatnej odpowiedzi na leczenie, terapia powinna być realizowana z wykorzystaniem tej samej cząsteczki leku - inhibitora TNF alfa. W przypadku wystąpienia przerwy w leczeniu trwającej dłużej niż 12 tygodni, a krótszej niż 26 tygodni, należy u pacjenta wykonać badania pozwalające na określenie bezpieczeństwa podawanego leku oraz parametry aktywności i ciężkości choroby zgodnie z warunkami dotyczącymi aktywnej i ciężkiej postaci choroby i określić, czy u pacjenta wystąpiła i utrzymała się adekwatna odpowiedź na leczenie oraz czy spełnia nadal warunki udziału w programie.</p> <p>Kontynuacja terapii w tym przypadku powinna odbywać się z zastosowaniem leku wskazanego przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.</p> <p>Kryteria ponownej kwalifikacji do programu pacjentów z ZZSK:</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 (wzrost BASDAI do wartości większej lub równej 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>Pacjenci leczeni golimumabem otrzymują specjalną Kartę Bezpieczeństwa.</p> |
| <p>Kryteria wyłączenia z programu</p> | <p>2. Określenie czasu leczenia w programie.</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p>3. Wyłączenie z leczenia</p> <p>Kryteria stanowiące przeciwwskazania do kwalifikacji do programu:</p> <p>1) przeciwwskazania bezwzględne:</p> <ol style="list-style-type: none"> okres ciąży i laktacji, aktywne zakażenie (ostre lub przewlekłe) bakteryjne, wirusowe, grzybicze lub pasożytnicze (szczególnie gruźlicy, infekcji wirusem HIV lub przewlekłego zapalenia wątroby typu B), przebycia zakażenia oportunistycznego w okresie ostatnich 2 miesięcy, aktywnej infekcji Cytomegalowirusem, Pneumocystis carinii, infekcyjnego zapalenia stawu w okresie ostatnich 12 miesięcy, zakażenia endoprotezy w okresie ostatnich 12 miesięcy lub w nieokreślonym czasie, jeżeli sztuczny staw nie został wymieniony, |

| | |
|---|--|
| | <p>f) ciężkiej niewydolności krążenia (klasa III lub IV według NYHA),</p> <p>g) udokumentowanego zespołu demielinizacyjnego lub w przypadkach wystąpienia objawów przypominających ten zespół,</p> <p>h) przebycia w okresie ostatnich 5 lat chorób nowotworowych, w tym raków łitych i układu krwiotwórczego lub chłonnego z możliwością progresji choroby lub jej wznowy;</p> <p>2) przeciwwskazania względne do stosowania leków - inhibitorów TNF alfa, w których ich podawanie jest obciążone dużym ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych:</p> <p>a) okoliczności związane z dużym ryzykiem zakażenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - przewlekłe owrzodzenia podudzi, - wcześniej przebyta gruźlica - w okresie ostatnich 12 miesięcy lub niedawny kontakt z osobą chorą na gruźlicę, - cewnik w drogach moczowych utrzymywany na stałe, - nawracające infekcje (co najmniej 4) w okresie ostatnich 12 miesięcy, w szczególności infekcje dróg moczowych, zatok i zębopochodne, - źle kontrolowana cukrzyca, - przewlekła obturacyjna choroba płuc, <p>b) przebycie w okresie dłuższym niż 5 lat choroby nowotworowej, leczonej skutecznie i która uważana jest za wyleczoną,</p> <p>c) zmiany przednowotworowe, w tym polipy jelita grubego, pęcherza moczowego, dysplazja szyjki macicy, mielodysplazja,</p> <p>d) wysokie miano przeciwciał przeciwdrożdżycowych, w tym dodatnie miano przeciwko natywnemu DNA.</p> <p>U świadczeniobiorców leczonych inhibitorami TNF alfa należy liczyć się z możliwością uaktywnienia przebytej wcześniej gruźlicy. W grupie świadczeniobiorców z przebytym kiedykolwiek w przeszłości procesem gruźliczym lub wówczas, gdy podejmowane jest profilaktyczne leczenie tuberkulostatykami, należy rozważyć wykonanie kontrolnego badania klatki piersiowej po 4 miesiącach od rozpoczęcia leczenia inhibitorami TNF alfa.</p> <p>Leczenie inhibitorami TNF alfa kobiet w okresie przed menopauzą powinno być prowadzone, gdy stosowana jest przez nie skuteczna antykoncepcja.</p> <p>Wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki golimumabu.</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>Nie należy zamieniać jednego leku anty TNF-alfa na drugi w przypadku braku lub zaniku skuteczności pierwszego</p> <p>Kryteria i warunki zmiany terapii na inną</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. U pacjenta będącego w trakcie terapii przy użyciu cząsteczki leku - inhibitora TNF-alfa (wskazanego w innym programie lekowym dotyczącym leczenia ZZSK), u którego występuje adekwatna odpowiedź na leczenie nie dokonuje się zmiany terapii. 2. Zmiana terapii każdorazowo wymaga uzyskania uprzedniej zgody Zespołu Koordynującego. 3. Zmiana terapii na inną, wymienioną w innym programie lekowym dotyczącym leczenia ZZSK, możliwa jest tylko w następujących sytuacjach: <ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienia nadwrażliwości na aktywną cząsteczkę leku biologicznego lub substancje pomocnicze; 2) wystąpienia istotnych działań niepożądanych związanych z podaniem aktywnej cząsteczki leku biologicznego, których uniknięcie jest możliwe oraz potwierdzone naukowo po podaniu innej cząsteczki leku - inhibitora TNF alfa; 3) stwierdzenie innych, potwierdzonych badaniem pacjenta, przeciwwskazań do podawania aktywnej cząsteczki leku biologicznego. |
| <p>Monitorowanie leczenia</p> | <p>1. Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) oznaczenie antygenu HLA B27 kiedykolwiek w przeszłości; 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) białko C-reaktywne; 9) badanie ogólne moczu; 10) próba tuberkulinowa lub Quantiferone; 11) obecność antygenu HBs; |

| | |
|--|--|
| | <p>12) przeciwciała HCV; 13) obecność antygeny wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo) – po uzyskaniu zgody pacjenta; 14) stężenie elektrolitów w surowicy.</p> <p>Ponadto wymagane jest wykonanie przed kwalifikacją do programu:</p> <p>1) rtg klatki piersiowej (maksymalnie do 3 miesięcy przed kwalifikacją); 2) EKG z opisem; 3) badanie stawów krzyżowo-biodrowych, które potwierdza rozpoznanie ZZSK; 4) wskazane wykonanie u kobiet przed rozpoczęciem terapii badania ginekologicznego, mammograficznego lub badania USG piersi.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>Pacjenta poddaje się dokładnej ocenie skuteczności zastosowanego leczenia po 12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia inhibitorami TNF alfa, celem ustalenia, czy została osiągnięta adekwatna odpowiedź na leczenie. Za adekwatną odpowiedź na leczenie, której uzyskanie warunkuje powołanie dalszej kontynuacji terapii, należy uznać zmniejszenie wartości BASDAI przynajmniej o 50% w stosunku do wartości sprzed leczenia lub o 2 punkty oraz zmniejszenie bólu kręgosłupa na skali VAS o co najmniej 2 cm.</p> <p>Wizyty monitorujące mają się odbywać po każdym kolejnych 12 tygodniach.</p> <p>W celu monitorowania leczenia świadczeniodawca jest obowiązany wykonać następujące czynności:</p> <p>1) badanie morfologii z rozmazem, OB, CRP, AspAT, AlAT; 2) wypełnienie przez pacjenta skali VAS bólu kręgosłupa i kwestionariusza BASDAI oraz obliczenie przez lekarza wartości BASDAI.</p> |
| <p>Kryteria zakończenia udziału w programie</p> | <p>3) kryteria zakończenia udziału w programie terapii biologicznej:</p> <p>a) nie uzyskano adekwatnej odpowiedzi na leczenie po pierwszych 12 tygodniach leczenia (zgodnie z definicją), b) stwierdzenie w trakcie zaplanowanych wizyt po każdym dwóch kolejnych okresach 12 tygodniowych nieutrzymania kryteriów zgodnych z definicją adekwatnej odpowiedzi na leczenie, terapia jest przerywana i świadczeniobiorca kończy udział w programie, c) uzyskanie przez świadczeniobiorcę małej aktywności choroby wyrażonej wartością BASDAI < 3, która będzie utrzymywała się nieprzerwanie przez okres 6 miesięcy, d) wystąpienie działań niepożądanych, takich jak: - reakcja alergiczna na lek, - zakażenie o ciężkim przebiegu, - objawy niewydolności serca, płuc, nerek i wątroby (niezwiązanych z amyloidozą), - pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna, - stwierdzenie choroby nowotworowej, e) wystąpienie innych objawów wymienionych w pkt 1 jako bezwzględne przeciwwskazania.</p> |

* - według Wnioskodawcy

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W ramach niniejszego raportu odnaleziono 4 rekomendacje postępowania klinicznego w leczeniu zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK). Według odnalezionych wytycznych celem leczenia jest długoterminowe utrzymanie możliwie najwyższej jakości życia zależnej od stanu zdrowia poprzez: kontrolę objawów i zapalenia, zapobieganie postępowi zmian strukturalnych, zachowanie lub normalizację stanu funkcjonalnego i udziału w życiu społecznym.

Jako I linia leczenia zalecane są zawsze niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) u chorych na ZZSK ze względu na szybką redukcję objawów (ból, sztywność). Ponieważ u pacjentów z utrzymującą się aktywną chorobą preferowane jest leczenie ciągłe, a nie doraźne, wybierając NLPZ należy wziąć pod uwagę ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz powikłań ze strony przewodu pokarmowego i nerek. Jeżeli po 3 miesiącach stosowania min. 2 leków z tej grupy nie uzyskuje się odpowiedzi, bądź NLPZ są przeciwwskazane, można zastosować paracetamol, opiaty lub inhibitory COX-2.

W wyjątkowych sytuacjach, np. w poważnym stanie zapalnym, można rozważyć lokalne wstrzyknięcia GKS. Nie ma dowodów naukowych potwierdzających skuteczność ogólnoustrojowego stosowania GKS w postaci osiowej ZZSK. Glikokortykosteroidy (GKS) powinny być stosowane miejscowo w ostrym zapaleniu tęczówki lub dostawowo w przypadku znacznego zapalenia w jednym lub dwóch stawach obwodowych, a także w okolicy bolesnych przyczepów więzadeł (entezopatii). Nie ma dowodów na skuteczność GKS w postaci doustnej lub pozajelitowej w zahamowaniu postępu zmian w kręgosłupie, a ich przewlekłe stosowanie może przyspieszyć rozwój zmian osteoporotycznych w kręgosłupie.

Leki modyfikujące przebieg choroby działają w bardzo ograniczonym zakresie. Dotychczas wykazano jedynie skuteczność sulfasalazyny u chorych na ZZSK z zajęciem stawów obwodowych. Nie ma udowodnionej skuteczności podawania innych leków z tej grupy. Ich stosowanie powinno być indywidualnie oceniane u pacjentów opornych na inne metody leczenia o udowodnionej skuteczności.

Leczenie inhibitorami TNF powinno być stosowane u pacjentów z długo utrzymującą się dużą aktywnością choroby, mimo leczenia konwencjonalnego zgodnego z zaleceniami ASAS. Nie ma uzasadnienia, by stosować obowiązkowo LMPCh przed zastosowaniem preparatów anti-TNF lub łącznie z tymi preparatami u pacjentów z postacią osiową ZZSK. Ponieważ nie ma wystarczających dowodów naukowych potwierdzających większą skuteczność kliniczną jednego z dostępnych anti-TNF, wybór terapii należy do lekarza. Zmiana leczenia na inny inhibitor TNF może być korzystna, szczególnie u pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie.

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: ciężka aktywna postać ZZSK

| Kraj / region | Organizacja, rok | Rekomendowane interwencje |
|---------------|------------------|--|
| Europa | ASAS/EULAR 2010 | <p><u>NLPZ:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – łącznie z koksymbami są zalecane jako leki pierwszego rzutu u chorych na ZZSK, u których występuje ból i sztywność, – u pacjentów z utrzymującą się aktywną chorobą preferowane jest leczenie ciągłe, a nie doraźne, – wybierając NLPZ, należy wziąć pod uwagę ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, pow kłań ze strony przewodu pokarmowego i nerek <p><u>Leki przeciwbólowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – leki przeciwbólowe, takie jak paracetamol i opioidy, mogą być stosowane w celu kontroli bólu u pacjentów, u których NLPZ nie powodują poprawy, są przeciwwskazane i/lub źle tolerowane <p><u>Glikokortykoidy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – można rozważyć lokalne wstrzyknięcia GKS do miejsc objętych procesem zapalnym; nie ma dowodów naukowych potwierdzających skuteczność ogólnoustrojowego stosowania GKS w postaci osiowej ZZSK <p><u>LMPCh:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – nie ma dowodów na skuteczność LMPCh, w tym SSZ i MTX, w postaci osiowej ZZSK, – leczenie SSZ (także MTX) można rozważyć u chorych z zajęciem stawów obwodowych <p><u>Inhibitory TNF:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – leczenie inhibitorami TNF powinno być stosowane u pacjentów z długo utrzymującą się dużą |

| | | |
|---------------|-----------------|---|
| | | <p>aktywnością choroby, mimo leczenia konwencjonalnego zgodnego z zaleceniami ASAS,</p> <ul style="list-style-type: none"> – nie ma uzasadnienia, by stosować obowiązkowo LMPCh przed zastosowaniem preparatów anty-TNF lub łącznie z tymi preparatami u pacjentów z postacią osiową ZZSK, – nie ma dowodów świadczących o różnicach dotyczących skuteczności różnych inh bitorów TNF na objawy osiowe, stawowe/przyczepy ścięgna; w razie współistnienia nieswoistego zapalenia jelit należy brać pod uwagę różnice w skuteczności działania różnych inh bitorów TNF na przewód pokarmowy, – zmiana leczenia na inny inhibitor TNF może być korzystna, szczególnie u pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, – nie ma dowodów naukowych, by stosować w ZZSK inne leki biologiczne niż inhibitory TNF <p><u>Leczenie operacyjne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Całkowitą aloplastykę stawu biodrowego należy rozważyć u chorych z bólem nieustępującym pomimo leczenia lub z niesprawnością i z radiologicznie potwierdzonym uszkodzeniem strukturalnym, niezależnie od wieku. – Osteotomię korekcyjną kręgosłupa można rozważyć u chorych z ciężkimi zniekształceniami będącymi przyczyną niesprawności. – W przypadku ostrego złamania kręgu u chorego na ZZSK konieczna jest konsultacja chirurga zajmującego się kręgosłupem. |
| <p>Polska</p> | <p>ZKK 2012</p> | <p>Leczenie ZZSK powinno być kompleksowe i prowadzone na podstawie rekomendacji ASAS/EULAR.</p> <p>Leczenie nefarmakologiczne polega na edukacji pacjentów i regularnych ćwiczeniach.</p> <p><u>Standardowe leczenie farmakologiczne:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Lekami pierwszego rzutu w terapii ZZSK są niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). 2. Glikokortykosteroidy (GKS) powinny być stosowane miejscowo w ostrym zapaleniu łątkówki lub dostawowo w przypadku znacznego zapalenia w jednym lub dwóch stawach obwodowych, a także w okolicy bolesnych przyczepów więzadeł (entezopatii). Nie ma dowodów na skuteczność GKS w postaci doustnej lub pozajelitowej w zahamowaniu postępu zmian w kręgosłupie, a ich przewlekłe stosowanie może przyspieszyć rozwój zmian osteoporozytycznych w kręgosłupie. 3. Leki modyfikujące przebieg choroby działają w bardzo ograniczonym zakresie. Dotychczas wykazano jedynie skuteczność sulfasalazyny u chorych na ZZSK z zajęciem stawów obwodowych. Nie ma udowodnionej skuteczności podawania metotreksatu. <p><u>Leczenie inhibitorami TNFα:</u></p> <p>Do leczenia inhibitorem TNF kwalifikują się chorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> – z ustalonym rozpoznaniem ZZSK wg zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich, – u których leczenie objawów chorobowych wynikających z zajęcia kręgosłupa lub stawów obwodowych, lub przyczepów ścięgniastych nie przyniosło rezultatów, – z utrzymującą się dużą aktywnością choroby i ryzykiem rozwoju jej ciężkiej postaci. <p>Przed zakwalifikowaniem pacjenta do leczenia biologicznego należy:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wykazać nieskuteczność leczenia objawów zajęcia kręgosłupa lub stawów obwodowych, lub przyczepów ścięgniastych (podawanie min. 3 mies. co najmniej dwóch (nie w tym samym czasie) NLPZ w maksymalnej dawce) <ul style="list-style-type: none"> – w przypadku objawów ze strony kręgosłupa nie jest wymagane stosowanie leków modyfikujących przed decyzją o rozpoczęciu podawania inhibitorów TNF-α. – gdy pojawia się zapalenie stawów obwodowych, należy wykazać nieskuteczność co najmniej dwóch dostawowych iniekcji GKS (przy zajęciu kilku stawów obwodowych). – jeżeli zajęte są stawy obwodowe, przy braku przeciwwskazań i dobrej tolerancji leku, należy najpierw zastosować sulfasalazynę w dawce do 3 g/dobę przez 4 mies. – we współistnieniu zmian w przyczepach ścięgniastych należy wykazać nieskuteczność przynajmniej 2 miejscowych iniekcji GKS z uwzględnieniem możliwości powikłania w postaci zerwania przyczepu ścięgna Achillesa. 2. Wykazać, iż utrzymuje się aktywne zapalenie w zakresie kręgosłupa. Powinny być wtedy spełnione przynajmniej dwa z trzech kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> – wartość BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) ≥4 – ból kręgosłupa na wizualnej skali 10 cm większy niż 4 – stężenie CRP we krwi >10 mg/l. <p>Powyższe warunki powinny wystąpić w ciągu 12 tyg. Przy dwóch okresach przy stabilnym leczeniu.</p> 3. Wykazać w badaniu lekarskim utrzymujące się ograniczenie ruchomości kręgosłupa w co najmniej dwóch kolejnych badaniach w odstępie miesięcznym, w przynajmniej jednym z poniższych testów: <ul style="list-style-type: none"> – nieprawidłowym teście Schobera, – rozszerzalności klatki piersiowej, – odległości potylicy-ściana. 4. Przed rozpoczęciem leczenia należy u chorego określić stan funkcjonalny (wskaźnik BASFI; <i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i>) oraz dokonać wyliczenia wskaźnika BASMI (<i>Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index</i>) na podstawie pięciu klinicznych pomiarów: rotacji odcinka szyjnego, pomiaru odstępu <i>tragus</i>-ściana, zgięcia boczno-łędźwiowego, zmodyfikowanego testu Schobera oraz odległości międzykostkowej. |

| | | |
|-------------------------------|--|---|
| | | <p>Leczenie inhibitorami TNF-α jest szczególnie wskazane, gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> – choroba zaczęła się przed 16. rokiem życia, – występują powłokowe narządowe, w tym wtórna amyloidowa potwierdzona badaniem biopsyjnym tkanki tłuszczowej, – występuje zajęcie narządu wzroku z częstymi zaostrzeniami, – stwierdza się zapalenie stawu biodrowego <p>W Polsce dostępne są: infliximab, etanercept, adalimumab. Przegląd danych klinicznych z badań RCT nad wymienionymi inhibitorami TNF-α, wskazuje, iż stosowanie tych leków w czasie 12–24 tyg. wydaje się skuteczne klinicznie w ocenie takich parametrów, jak ASAS, BASDAI oraz BASFI w porównaniu z konwencjonalnym leczeniem. W pośrednich porównaniach tych trzech leków nie wykazano istotnej różnicy w skuteczności tych preparatów. Biorąc pod uwagę wskaźnik koszt-skuteczność, podawanie infliksymabu u chorych na ZZSK w zalecanych dawkach 5 mg/kg m.c. wydaje się najmniej korzystne w badanym czasie do 24 tyg.</p> <p>Aktywność procesu chorobowego u pacjenta poddanego leczeniu biologicznemu powinna być monitorowana w odstępach miesięcznych w celu oceny odpowiedzi na leczenie do 12–18 tyg., a następnie – przy dobrej odpowiedzi terapeutycznej – co 3–4 mies.</p> |
| <p>Hiszpania</p> | <p>ESPOGUIA 2010</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Spanish Society of Rheumatology, Abbott</p> | <p><u>Leczenie farmakologiczne:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. NLPZ NLPZ powinny stanowić I linię leczenia ZZSK, ponieważ powodują szybka poprawę objawów, szczególnie bólu, funkcjonowania i sztywności (1b,A). 25% pacjentów nie odpowiada na leczenie NLPZ (aby stwierdzić oporność, pacjent musi wcześniej być leczony min. 2 różnymi lekami z tej grupy przez 3 miesiące). Jeżeli NLPZ są przeciwwskazane, istnieje możliwość podawania paracetamolu lub opiatów. Inhibitory COX-2 są alternatywą, jeżeli leczenie NLPZ jest niewskazane. Należy jednak wziąć pod uwagę ich niepewny profil bezpieczeństwa (1b, A). 2. GI kortykosteroidy (GKS) Dostawowe lub okołostawowe iniekcje GKS mogą być traktowane jako leczenie dodatkowe u wybranych pacjentów. Stosowanie GKS systemowo jest zalecane jedynie w wyjątkowych stacjach, np. w poważnym stanie zapalnym. 3. Leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh) W obwodowej postaci ZZSK zalecana jest sulfasalazyna (1a,A). Stosowanie innych LMPCh (metotreksat, leflunomid, azatiopryny, cyklofosfamid, soli złota) powinno być indywidualnie oceniane u pacjentów opornych na inne metody leczenia o udowodnionej skuteczności (2b,B). 4. Terapia biologiczna Rekomendowana u pacjentów nieodpowiadających na terapię NLPZ, LMPCh, miejscowe podawanie GKS. Ponieważ nie ma wystarczających dowodów naukowych potwierdzających większą skuteczność kliniczną jednego z dostępnych anti-TNF, wybór terapii należy do lekarza. Zastosowanie infliksimabu, adalimumabu i etanerceptu jest rekomendowane u pacjentów z osiową postacią choroby (1b,a). 5. Inne leki W indywidualnych przypadkach, nieodpowiadających na zastosowane metody leczenia można rozważyć zastosowanie talidomidu, pamidronatu (jeżeli rozpoczęcie leczenia anti-TNF jest niewskazane) <p><u>Synowektomia, leczenie chirurgiczne:</u> Należy rozważyć u pacjentów z ciężkimi objawami ZZSK i/lub wynikającą z choroby niepełnosprawnością, którzy nie odpowiadają na zastosowane leczenie farmakologiczne (2c,B).</p> |
| <p>Wielka Brytania</p> | <p>BSR 2004</p> | <p><u>Rekomendacje BSR dotyczą stosowania inhibitorów TNF w ZZSK u dorosłych.</u> Leczenie inhibitorami TNF może być właściwe jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> – choroba spełnia zmodyfikowane kryteria nowojorskie, – ZZSK jest aktywne: - BASDAI \geq 4 punkty, - oraz ból kręgosłupa wg skali VAS (ostatni tydzień) \geq 4 cm, - oba warunki potwierdzone w odstępie co najmniej 4 tygodni bez zmian w leczeniu, – niepowodzenie leczenia konwencjonalnego z pomocą 2 lub więcej NLPZ przyjmowanymi kolejno w maksymalnych tolerowanych/zalecanych dawkach przez 4 tygodnie. <p>Leczenie należy przerwać, jeżeli pojawią się działania niepożądane, lub jeżeli po 3 miesiącach terapii nie uzyskuje się odpowiedzi na leczenie (wg określonych kryteriów).</p> <p>Schemat leczenia powinien być zgodny z zaleceniami producenta. Po uzyskaniu oczekiwanej odpowiedzi klinicznej leczenie powinno być regularnie weryfikowane w celu zapewnienia, że pacjent otrzymuje minimalną dawkę potrzebną do podtrzymania efektu klinicznego.</p> |

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: ciężka aktywna postać ZZSK, w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

| Ekspert | Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu | Technologia medyczna, która w rzeczywistości praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię | Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu | Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu | Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce |
|-------------------------------------|---|---|---|---|--|
| [REDAKTOWANE] | 1.>80% chorych: NLPZ 2.Ok. 10-15%: NLPZ + sulfasalazyna 3.<0,3%: leczenie biologiczne 4.Pozostali pacjenci: bez stałego leczenia farmakologicznego | NLPZ; golimumab jest równocenną terapią w stosunku do innych anti-TNF. | NLPZ | Leczenie biologiczne – inliksimab, adalimumab, etanercept. | Leczenie biologiczne anti-TNFα |
| Konsultant Krajowy [REDAKTOWANE] | <u>I linia:</u> NLPZ (100%) <u>II linia:</u> anti - TNFα (10%) <u>III linia:</u> brak | Inliksimab, etanercept, adalimumab. | Diklofenak | Diklofenak | <u>I linia:</u> NLPZ przez 4 tyg. <u>II linia:</u> anti-TNFα |
| [REDAKTOWANE] | <u>I linia:</u> NLPZ (80%); brak aktywnego leczenia (15%); fizjoterapia (80%) <u>II linia:</u> kolejne NLPZ (85%); brak aktywnego leczenia (15%); fizjoterapia (80%) <u>III linia:</u> NLPZ + inhibitory TNFα (15%) | Etanercept, adalimumab, inliksimab. | NLPZ | NLPZ+ anti-TNFα | Po nieskuteczności NLPZ dołączenie anti-TNFα |
| [REDAKTOWANE] | <u>I linia:</u> NLPZ (95%), GKS miejscowo. <u>II linia:</u> sulfasalazyna (80%); metotreksat w postaci obwodowej (20%); inhibitory TNFα w postaci osiowej <u>III linia:</u> inhibitory TNFα | Inne leki z grupy anti- TNFα. | NLPZ (jednak długoterminowe stosowanie powoduje ryzyko działań niepożądanych ze strony nerek, przewodu pokarmowego i układu sercowo-naczyniowego) | Leczenie zależy od postaci klinicznej, aktywności choroby, stopnia zajęcia narządów wewnętrznych i chorób współistniejących. W przypadku niepowodzenia terapii I linii (NLPZ) postaci osiowej ZZSK wykazano skuteczność inhibitorów TNFα. Klasycznym lekiem modyfikującym przebieg choroby o udowodnionej skuteczności jest sulfasalazyna. Poszczególne preparaty z grupy anti-TNFα mają porównywalną skuteczność, choć brak jest bezpośrednich porównań. | Zgodnie z EULAR 2010 golimumab jest rekomendowany w terapii chorych z nieadekwatną odpowiedzią na leczenie konwencjonalne. W przypadku współistniejącej choroby Leśniowskiego-Crohna w terapii skuteczniejsze wydają się być przeciwciała monoklonalne (inliksimab, adalimumab; brak badań dla golimumabu) |
| [REDAKTOWANE] | <u>I linia:</u> NLPZ + ew. LMPCh przy współistniejącym zapaleniu stawów obwodowych i/lub zapaleniu przyczepów ścięgniastych (99%) <u>II linia:</u> NLPZ + ew. inny LMPCh przy współistniejącym zapaleniu stawów obwodowych i/lub zapaleniu przyczepów ścięgniastych (80%) <u>III linia:</u> Leki biologiczne z grupy anti-TNFα + ew. utrzymanie dotychczasowego leczenia (10-20%) | Inliksimab, etanercept, adalimumab, certolizumab, tocilizumab. | NLPZ | Leki biologiczne z grupy anti-TNFα | <u>I linia:</u> NLPZ; przy zajęciu stawów obwodowych lub przyczepów ścięgniastych możliwość stosowania sulfasalazyny <u>II linia:</u> anti-TNFα <u>III linia:</u> przy braku skuteczności jednego anti-TNFα korzystna jest zamiana na inny z tej grupy. |

Tabela 8. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu

| Subst. czynna | Nazwa, postać, dawka | Zawartość opakowania | kod EAN | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena detaliczna | Limit finansowa nia | Wskazania objęte refundacją | Poziom odpłatnoś ci | Dopłata świadczenio biorcy |
|---|---|---|---------------|-----------------------------------|---------------------|-----------------|---------------------|---|---------------------|----------------------------|
| Kategoria dostępności refundacyjnej: program lekowy | | | | | | | | | | |
| Adalimumabum | Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg | 2 amp.-strz. (+2 gaziki) | 5909990005055 | 1050.1, blokery TNF - adalimumab | 4155,84 | 4405,19 | 4405,19 | B.35.; B.33.; B.36. ; B.32.; B.47. | bezpłatne | 0 |
| Etanerceptum | Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg | 4 amp.-strz. (+8gazik.z 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 ampułko-strzykawce, 50 mg | 4 amp.-strz. (+8gazik.z a koh.) | 5909990618255 | | 3996 | 4235,76 | 4235,76 | | | |
| | Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg | 4 wstrz. (+8gazik.z a koh.) | 5909990712755 | | 3996 | 4235,76 | 4235,76 | | | |
| | Enbrel, proszek i rozpuszczaln k do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 (25mg/ml) | 4 fiol. + 4amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików | 5909990777938 | | 1998 | 2117,88 | 2117,88 | | | |
| | Enbrel, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml | 4 fiol. (+4amp.-strz.+akces.) | 5909990880881 | | 799,2 | 847,15 | 847,15 | B.33. | bezpłatne | 0 |
| Infliximabum | Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g | 1 fiol. a 20 ml | 5909990900114 | 1050.3, blokery TNF - infliksimab | 2113,8 | 2240,63 | 2240,63 | B.35.; B.33.; B.36. ; B.32. | bezpłatne | 0 |

B.36. Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla golimumabu w populacji z ciężką aktywną postacią ZZSK po niepowodzeniu standardowej terapii, w analizie wnioskodawcy wskazano ■ inne leki z grupy inhibitorów TNF-alfa. Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów, wraz z komentarzem Agencji przedstawia poniższa tabela.

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

| Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy | Uzasadnienie wnioskodawcy | Komentarz oceniającego |
|---|---|--|
| ■ | lek refundowany w populacji docelowej w ramach PL | wybór zasadny, lek rekomendowany przez polskie i międzynarodowe wytyczne kliniczne, finansowany ze środków publicznych w ocenianej populacji docelowej; o tej samej drodze podania co lek oceniany |
| ■ | lek refundowany w populacji docelowej w ramach PL | wybór zasadny, lek rekomendowany przez polskie i międzynarodowe wytyczne kliniczne, finansowany ze środków publicznych w ocenianej populacji docelowej; o tej samej drodze podania co lek oceniany |

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, ADA, ETA i IFX są lekami zalecanymi do stosowania w jednakowym wskazaniu oraz w jednakowej populacji jak te wnioskowane dla golimumabu. Leki te finansowane są obecnie z budżetu NFZ w ramach Programu Lekowego „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”. Ponadto, są wymieniane przez ekspertów klinicznych jako te, które mogą być zastępowane przez GOL. W związku z powyższym można przyjąć, że jako komparatory wnioskodawca faktycznie wybrał interwencje, które mogą być zastąpione przez wnioskowaną technologię.

W analizie nie uwzględniono ■

■. W świetle danych z NFZ jest to jednak stwierdzenie niesłuszne; jego udział w terapii ZZSK w ramach PL faktycznie jest niewielki, bo <5%, ale w latach 2011-2013 widać stały niewielki wzrost (patrz: korespondencja z NFZ).

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W analizie klinicznej wnioskodawcy uwzględniono 3 przeglądy systematycznych (*Oldfield 2009, Boyce 2010, Singh 2011*), które zidentyfikowano w trakcie systematycznego przeszukiwania baz bibliograficznych. Przegląd systematyczny *Singh 2011* dotyczył oceny bezpieczeństwa stosowania inhibitorów TNF-alfa, w tym golimumabu.

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie kontrolne przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo golimumabu w leczeniu ZZSK, w porównaniu z dowolnym komparatorem. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane, a także innych (np.: CRD, TRIP), z datą wyszukiwania do 13.05.2013 roku. W ramach wyszukiwania kontrolnego w Agencji odnaleziono dodatkowo publikację pełnotekstową *Machado 2013* oraz abstrakt konferencyjny *Ubago 2011*. W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę i wyniki wszystkich przeglądów systematycznych.

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

Wnioski autorów odnalezionych przeglądów systematycznych są spójne pomiędzy sobą. Stwierdza się obecność wysokiej jakości dowodów na skuteczność inhibitorów TNF-alfa, w tym golimumabu, w terapii ZZSK, nie wskazując jednocześnie przewagi któregoś z nich. Profil bezpieczeństwa GOL ocenia się korzystnie, podobnie jak innych leków biologicznych z tej grupy, choć zwraca się uwagę na ryzyko występowania infekcji w trakcie terapii, w tym gruźlicy.

Tabela 10. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną anty TNF-alfa, w tym GOL, w ZZSK

| Badanie | Metodyka | Kryteria selekcji | Wyniki i wnioski |
|--|---|---|---|
| <p>Machado 2013 Nie uwzględnione w AKL wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> bd</p> | <p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów TNF-alfa (etanercept, adalimumab, infl ksimumab, golimumab, certolizumab) w leczeniu ZZSK Synteza wyników: ilościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do września 2012 Źródła: MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library, LILACS, wyszukiwanie ręczne, szara literatura</p> | <p>Populacja: dorośli z aktywną postacią ZZSK (zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami nowojorskimi) Interwencja: etanercept, adalimumab, infliksimumab, golimumab, certolizumab w monoterapii lub w skojarzeniu Komparatory: placebo Punkty końcowe: ASAS20, aktywność choroby, ocena sprawności, ruchomość kręgosłupa, działania niepożądane, wycofanie z badania Metodyka: RCT Inne: publikacja w j. angielskim, portugalskim i hiszpańskim</p> | <p>Włączone badania: 18 RCT, w tym 1 dot. GOL Wnioski autorów przeglądu: odnaleziono wysokiej jakości dowody na skuteczność etanerceptu, adalimumabu, infliksimumabu i golimumabu w terapii ZZSK. Profil bezpieczeństwa tych leków nie wymaga restrykcyjnego ich stosowania, aczkolwiek należy obserwować pacjenta pod kątem ryzyka infekcji. Konieczne są badania nad długoterminowym bezpieczeństwem stosowania anty TNF-alfa.</p> |
| <p>Singh 2011 Uwzględnione w AKL wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> The Cochrane Collaboration</p> | <p>Cel: ocena bezpieczeństwa terapii lekami biologicznymi (etanerceptem, adalimumabem, infl ksimumabem, golimumabem, certolizumabem, anakinrą, tocilizumabem, rytuksymabem i abataceptem) Synteza wyników: ilościowa; porównanie pośrednie 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 (metyloprednizolon, prednizon, and prednizolon), doustne leki modyfikujące przebieg choroby (metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna, hydroksychlorochina), leki biologiczne modyfikujące przebieg choroby (abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximumab, 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 alergicznych, częstość zgonów, neurologicznych działań niepożądanych, nowotworów, poważnych infekcji płuc, infekcji oportunistycznych lub grzybiczych. Metodyka: wysokiej jakości badania kliniczne</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, infl ksimumabem, rytuksymabem, tocilizumabem, a stosowanie anakinry wiązało się z istotnie rzadszym występowaniem poważnych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z terapią certolizumabem pegol, etanerceptem i infliksimumabem.</p> |
| <p>Ubago 2011 (abstrakt konferencyjny) Nie uwzględnione w AKL wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> bd</p> | <p>Cel: porównanie skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów TNF-alfa stosowanych w terapii ZZSK, u dorosłych pacjentów, nie leczonych wcześniej lekami biologicznymi Synteza wyników: ilościowa; porównanie pośrednie Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do listopada 2010 Źródła: MEDLINE, EMBASE, The Cochrane</p> | <p>Populacja: dorośli, nie leczeni wcześniej lekami biologicznymi Interwencja: anty TNF-alfa Komparatory: anty TNF-alfa Punkty końcowe: bd Metodyka: raporty HTA, metaanalizy, przeglądy systematyczne, RCT Inne: bd</p> | <p>Włączone badania: 1 raport HTA (IFX vs ETA vs ADA) oraz 5 RCT (IFX vs ETA, IFX vs PLC, ETA vs PLC, ADA vs PLC, GOL vs PLC), które go aktualizowały. Kluczowe wyniki: w wyniku porównania pośredniego nie wykazano istotnych statystycznie różnic między IFX, ETA, ADA i GOL względem odpowiedzi ASAS20 a także poważnych działań niepożądanych czy wycofania z badania z powodu DN Wnioski autorów przeglądu: Nie obserwuje się klinicznej</p> |

| | | | |
|--|---|--|--|
| | Library | | różnicy w stosowaniu IFX, ETA, ADA i GOL u dorosłych pacjentów z ZZSK. |
| Boyce 2010 Uwzględnione w AKL wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> Brak danych | Cel: przegląd obecnie dostępnej literatury dotyczącej golimumabu i sformułowanie rekomendacji dotyczącej jego stosowania Synteza wyników: jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do kwietnia 2010 Źródła: Pubmed, Cochrane Central Register of Controlled Trials, ClinicalTrials.gov, International Pharmaceutical Abstracts, strony internetowe American College of Rheumatology i European Union League Against Rheumatism | Populacja: pacjenci z RZS, ŁZS i ZZSK Interwencja: Golimumab 50 mg Komparatory: nie określono Punkty końcowe: nie określono Metodyka: badania kliniczne, farmakologiczne, farmakokinetyczne, badania ekonomiczne, metaanalizy, opisy przypadków, abstrakty Inne: publikacje w j. angielskim | Włączone badania: 1 badanie RCT dot. ZZSK (GO-RAISE) Wnioski autorów przeglądu: wykazano wyższą skuteczność GOL nad PLC w populacji pacjentów z ZZSK. Wydaje się, że GOL jest cennym dodatkiem do klasy leków biologicznych stanowiących inhibitory TNF-alfa, ze względu na łatwą drogę podania i dawkowanie co 4 tygodnie. |
| Oldfield 2009 Uwzględnione w AKL wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> Brak danych | Cel: przegląd właściwości farmakologicznych, efektywności oraz tolerancji leku golimumab u pacjentów z ŁZS, ZZSK, RZS Synteza wyników: jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: b.d. Źródła: MEDLINE, EMBASE, AdisBase | Populacja: pacjenci z ŁZS, ZZSK, RZS Interwencja: golimumab Komparatory: nie określono Punkty końcowe: nie określono Metodyka: RCT Inne: brak | Włączone badania: 1 badanie RCT dot. ZZSK (GO-RAISE) Wnioski autorów przeglądu: Efektywność kliniczna golimumabu w leczeniu pacjentów z ZZSK została udowodniona w jednym dużym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu o akronimie GO-RAISE. Nie stwierdzono przewagi klinicznej w stosowaniu golimumabu w dawce 100 mg nad golimumabem w dawce 50 mg. Golimumab jest dobrze tolerowanym lekiem u pacjentów z ZZSK. Charakter obserwowanych DN odpowiadał tym związanym z innymi anty TNF-alfa. |

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Cel analizy

Celem AKL Wnioskodawcy była ocena skuteczności (uzyskanie remisji, odpowiedzi na leczenie, wpływ na jakość życia) i bezpieczeństwa zastosowania [REDAKTOWANE] golimumabu (Simponi®), [REDAKTOWANE] w terapii ZZSK.

3.3.1.2. Strategia wyszukiwania

AKL wnioskodawcy zawiera opis procesu wyszukiwania i selekcji przeprowadzonych w ramach przeglądu systematycznego razem z predefiniowanymi kryteriami włączenia i wykluczenia.

W celu odnalezienia badań klinicznych oraz opracowań wtórnych przeszukano następujące bazy danych: MEDLINE (via PubMed), EMBASE, Biomed Central (via PubmBed), The Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination (CRD) oraz rejestry badań klinicznych, strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA, a także wybrane książki abstraktów konferencyjnych (EULAR 2002-2011, ACR 2006-2011). Korzystano również z referencji odnalezionych badań. Wyszukiwanie miało miejsce 15.04.2012r.

Strategie wyszukiwania dla poszczególnych baz danych oraz innych źródeł informacji medycznej zostały zbudowane pod kątem odnalezienia badań oceniających stosowanie golimumabu, [REDAKTOWANE] w populacji chorych na ZZSK. Zastosowano szereg synonimów dla populacji oraz interwencji. W trakcie wyszukiwania nie stosowano filtrów językowych oraz nie wprowadzono ograniczenia dotyczącego daty publikacji, pominięto również wyszukiwanie dla słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych. Wszystkie te założenia służyły zwiększeniu czułości strategii wyszukiwania i odnalezieniu wszelkich badań dla analizowanych interwencji.

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

3.3.1.3. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Parametr | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia | Uwagi oceniającego |
|-----------|--|--|---|
| Populacja | dorośli pacjenci (wiek \geq 18 lat) z rozpoznaniem ZZSK wg kryteriów nowojorskich. | <ul style="list-style-type: none"> pacjenci niespełniający kryteriów nowojorskich dla rozpoznania ZZSK; pacjenci z zapaleniem przyczepów ścięgnistych jako jednym z objawów spondyloartropatii; pacjenci z osiową spondyloartropatią bez zmian widocznych na RTG. | <p>Populacja określona szerzej niż we wniosku: nie dookreśla się linii terapii. W efekcie mogą być włączane badania uwzględniające podawanie leków biologicznych wcześniej niż po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego.</p> <p>Jako kryterium wykluczenia wymienia się występowanie objawu zapalenia przyczepów ścięgnistych, co jest niezrozumiałe, gdyż jest to jeden z głównych objawów ZZSK. Wydaje się, że została tu popełniona pomyłka pisarska i chodziło o zapalenie przyczepów ścięgnistych jako jedyny objaw, zwłaszcza że we włączonych przez wnioskodawcę badaniach oceniano stopień zapalenia przyczepów ścięgnistych.</p> |

| | | | |
|-----------------------|--|---|------------------------------------|
| Interwencja | golimumab 50 mg raz na miesiąc | - | Zgodnie z wnioskiem. |
| Komparatory | <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <ul style="list-style-type: none"> [REDACTED] | - | Zgodnie z wybranymi komparatorami. |
| Punkty końcowe | <p>Badane punkty końcowe mające status pierwszo- lub drugorzędowych (co najmniej jedno kryterium obligatoryjne):</p> <ul style="list-style-type: none"> skuteczność w zakresie punktów końcowych oceniających wpływ interwencji lub komparatorów na: <ul style="list-style-type: none"> ból i inne objawy choroby, aktywność choroby, progresję choroby, funkcjonowanie pacjentów, bezpieczeństwo leczenia (częstość działań niepożądanych), jakość życia. | - | Brak uwag |
| Typ badań | <ul style="list-style-type: none"> prospektywne, kontrolowane (otwarte lub z pojedynczą, bądź podwójnie ślełą próbą) badania kliniczne z randomizacją, [REDACTED] | <ul style="list-style-type: none"> badania retrospektywne, nierandomizowane, niekontrolowane; horyzont czasowy obserwacji <12 tygodni. | Brak uwag |
| Inne kryteria | prace opublikowane w językach: angielskim, polskim, francuskim i niemieckim | Nie analizowano doniesień konferencyjnych dotyczących danych, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji | Brak uwag |

3.3.1.4. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono [REDACTED] pierwotnych badań z randomizacją, w tym 1 badanie porównujące GOL z PLC (GO-RAISE), [REDACTED]

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

[REDACTED] W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badań włączonych do porównania pośredniego uwzględniając następujące elementy:

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

Badania włączone [REDACTED] są podobne w zakresie konstrukcji i metodyki: są badaniami randomizowanymi, z podwójnym zaślepieniem, wszystkie z wyjątkiem jednego [REDACTED] przyjęły hipotezę typu *superiority*, wszystkie oceniały skuteczność leczenia w przybliżonym okresie obserwacji 12-16 tygodni. Różnice pojawiają się jednak w zakresie włączonej populacji: różne kryteria włączenia i wykluczenia z badania (zwłaszcza w kontekście stosowanej wcześniej terapii standardowej), różna liczebność włączanych pacjentów, różna charakterystyka wyjściowa pacjentów (zwł. czas trwania choroby).

Tabela 12. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| ID Badania | GOL vs PLC | [REDACTED] | | [REDACTED] | | | | | |
|--|--|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | GO-RAISE | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| <u>Cel badania</u> | ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa GOL u pacjentów z ZZSK | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| <u>Liczba ośrodków</u> | wieloośrodkowe (57 ośrodków w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, Europie i Azji) | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| <u>Typ badania</u> <u>Hipoteza badania</u> <u>Randomizacja</u> <u>Zaślepienie</u> <u>Utrata pacjentów</u> <u>Jadad</u> <u>wnioskodawca</u> <u>Analiza wyników</u> | IIA superiority tak* (1:1:0,8) podwójne opisana 5 ITT | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| <u>Liczba pacjentów</u> | 356 | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| <u>Okres obserwacji</u> | 24 tyg. (obserwacja podstawowa), 76 tygodni (obserwacja rozszerzona - 2 grupy) | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| ID Badania | GOL vs PLC | [REDACTED] | | [REDACTED] | | | | | |
|----------------------------|---|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | GO-RAISE | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | otrzymujące golimumab w dawce 50 mg i 100 mg, badanie zaślepienie, 5 lat (obserwacja rozszerzona - badanie otwarte), | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| <u>Źródło finansowania</u> | Centocor Research and Development, Inc. and Schering Plough Corporation | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| <u>Kryteria włączenia</u> | <ul style="list-style-type: none"> Rozpoznanie ZZSK wg zmodyfikowanych kryteriów New York na min. 3 miesiące przed podaniem golimumabu Ocena choroby według BASDAI ≥ 4 (w skali 0-10) Ocena bólu kręgosłupa ≥ 4 (w skali 0-10; VAS) Nieskuteczna terapia LMPCh lub NLPZ | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| ID Badania | GOL vs PLC | [REDACTED] | | [REDACTED] | | | | | |
|----------------------|--|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | GO-RAISE | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Kryteria wykluczenia | <ul style="list-style-type: none"> Zmiany na zdjęciu radiologicznym klatki piersiowej Aktywna lub latentna gruźlica, pozytywny wynik próby tuberkulinowej, kontakt z osobą z aktywną gruźlicą Całkowite zeszywnienie kręgosłupa Inna przewlekła choroba zapalna Poważna infekcja w ciągu 2 miesięcy przed włączeniem do badania, oportunistyczna infekcja w ciągu pół roku przed włączeniem do badania Zapalenie wątroby | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| ID Badania | GOL vs PLC | [REDACTED] | | [REDACTED] | | | | | |
|------------|--|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | GO-RAISE | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Choroba nowotworowa • Stwardnienie rozsiane • Zastoinowa niewydolność serca • Transplantacja • Zakażenie HIV | [REDACTED] | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| ID Badania | GOL vs PLC | [REDACTED] | | [REDACTED] | | | | | |
|--------------------------------|---|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | GO-RAISE | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | | [REDACTED] | | | | | | | |
| Interwencja i populacja | <p><u>Grupa PLC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •n=78 •w 16 tyg. pacjenci z <20% poprawą w zakresie bólu pleców i porannej sztywności, w stosunku do punktu wyjściowego otrzymali GOL 50mg/8 tyg. (N=51) <p><u>Grupa GOL 50 mg:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •n=138 •50 mg w iniekcji co 4 tygodnie •w 16 tyg. pacjenci z <20% poprawą w | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| ID Badania | GOL vs PLC | [REDACTED] | | [REDACTED] | | | | | |
|-------------------------------------|--|--|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | GO-RAISE | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | zakresie bólu pleców i porannej sztywności, w stosunku do punktu wyjściowego (obrzęknięte i bolesne stawy) otrzymali GOL 100mg/8 tyg. (N=28) <u>Grupa GOL 100 mg:</u> •n=140 •100 mg w iniekcji co 4 tygodnie | | | | | | | | |
| Charakterystyka | Wiek lata [średnia(SD)] | GOL: 38,0 (30,0-47,0)** PLC: 41,0 (31,0-50,0)** | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | Czas trwania choroby (lata) [średnia(SD)] | GOL: 5,15 (1,60-11,60)** PLC: 7,25 (2,80-18,60)** | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | Obecność antygeny HLA-27 [n(%)] | GOL: 112 (81,8) PLC: 66 (84,6) | [REDACTED] | [REDACTED] | | [REDACTED] | [REDACTED] | | [REDACTED] |
| | BASDAI (VAS 0-10) [mediana(r.k.)] | GOL: 6,6 (5,6-7,6)** PLC: 6,6 (5,7-7,7)** | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | BASFI (VAS 0-10) [średnia(SD)] | GOL: 5,0 (3,2-6,7)** PLC: 4,9 (3,5-6,8)** | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| | BASMI (0-10) [średnia(SD)] | GOL: 3,0 (2,0-4,0)** PLC: 4,0 (2,0-5,0)** | [REDACTED] | | | | | | [REDACTED] |
| Ból pleców (VAS 0-10) [średnia(SD)] | GOL: 7,5 (5,7-8,2)** PLC: 7,6 (6,6-8,8)** | [REDACTED] | [REDACTED] | | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | |

| ID Badania | GOL vs PLC | [redacted] | | [redacted] | | | | | |
|---|--|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | GO-RAISE | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta (VAS 0-10) [średnia(SD)] | GOL: 7,0 (5,9-8,0)** PLC: 7,2 (6,2-8,4)** | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| BAS-G (VAS 0-10) [średnia(SD)] | - | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| MASES (0-13) [mediana(r.k.)] [średnia(SD)] | GOL: 2,0 (0,0-4,0)** PLC: 2,0 (0,0-5,0)** | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| CRP (mg/dl) [średnia(SD)] | GOL: 1,10 (0,50-2,50)** PLC: 1,15 (0,30-2,40)** | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| SF-36 PCS [średnia(SD)] | GOL: 29,7 (22,5-35,3)** PLC: 28,3 (23,8-34,1)** | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| SF-36 MCS [średnia(SD)] | GOL: 46,5 (36,8-54,1)** PLC: 46,2 (37,1-54,8)** | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| ASQoL [średnia(SD)] | - | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Glikokortykosteroidy | GOL: 26 (18,8) PLC: 13 (16,7) | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| LMPCh | - | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| NLPZ | GOL: 124 (89,9) PLC: 72 (92,3) | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

| ID Badania | GOL vs PLC | [REDACTED] | | [REDACTED] | | | | | |
|-------------------------|--|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | GO-RAISE | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Oceniane punkty końcowe | <p><u>Pierwszorzędowy:</u> odsetek pacjentów, którzy osiągnęli przynajmniej 20% poprawę wg ASAS w 14. tygodniu badania (ASAS20)</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> ASAS40, częściowa remisja wg ASAS, ASAS 5/6</p> <p><u>Inne:</u> BASDAI, BASMI, BASFI, ból pleców (VAS), ból nocny (VAS), całkowita ocena aktywności choroby wg pacjenta (PGA), ruchomość klatki piersiowej, poziom CRP, jakość snu (JSEQ), jakość życia (SF-36), stężenie GOL w surowicy, obecność przeciwciał przeciw GOL w surowicy</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> m.in.: DN ogółem, poważne DN, przerwanie leczenia z powodu DN, reakcje w miejscu iniekcji, poważne infekcje, nowotwory</p> | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

Większość badań włączonych przez wnioskodawcę oceniała te same punkty końcowe, z wyjątkiem badania [REDAKTOWANE] które nieco inaczej definiowało odpowiedź na leczenie.

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

| Punkt końcowy | Badanie | | | | | | | | |
|----------------------------------|---|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | GOL vs PLC | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| | GO-RAISE | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| ASAS20 | co najmniej 20% poprawa i co najmniej 10 mm poprawa w skali VAS (0-100) dla co najmniej 3 z 4 domen: <ul style="list-style-type: none"> • globalna ocena pacjenta (VAS); • ból kręgosłupa (VAS); • indeks upośledzenia funkcji BASFI; • zapalenie (średnia z 5. i 6. domeny BASDAI); oraz nie większe niż 20% i 10 mm w VAS (0-100) pogorszenie dla czwartej z domen | | | | | | | | |
| Odpowiedź na leczenie | - co najmniej 20% poprawa w 3 z 5 miar aktywności choroby: <ul style="list-style-type: none"> • globalna ocena pacjenta (VAS); • nocny ból kręgosłupa (VAS); • długość trwania porannej sztywności • indeks upośledzenia funkcji BASFI; • opuchlizna stawów (64) | | | | | | | | |
| ASAS40 | co najmniej 40% poprawę i co najmniej 20 mm poprawę w skali VAS (0-100) dla co najmniej 3 z 4 domen oraz brak pogorszenia w czwartej z domen | | | | | | | | |
| ASAS5/6 | co najmniej 20% poprawa dla co najmniej 5 z 6 domen (dodatkowo: ruchomości kręgosłupa i stężenia CRP) | | | | | | | | |
| częściowa remisja wg ASAS | uzyskanie mniej niż 20 mm we wszystkich 4 domenach | | | | | | | | |
| BASDAI50 | Co najmniej 50% poprawa w skali BASDAI | | | | | | | | |

Tabela 14. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

| Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach) | Opis skali/kwestionariusza | Komentarz oceniającego |
|---|---|--|
| ASAS | Kryteria poprawy ASAS obejmują 4 domeny: <ul style="list-style-type: none"> • globalna ocena pacjenta (VAS); • ból kręgosłupa (VAS); • indeks upośledzenia funkcji BASFI; • zapalenie (średnia z 5. i 6. domeny BASDAI) | Skale zalecane przez The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) do oceny aktywności ZZSK i funkcjonowania pacjenta |
| BASDAI | oblicza się na podstawie 6 pytań dotyczących uczucia zmęczenia, bólu kręgosłupa, zapalenia stawów obwodowych, zapalenia przyczepów ścięgien i porannej sztywności kręgosłupa każde z pytań ocenia się w oparciu VAS od 0 do 10, a wskaźnik jest średnią wartością wyników z wszystkich 6 pytań im wynik wyższy, tym gorszy pytania dla BASDAI: <ul style="list-style-type: none"> • ogólne nasilenie zmęczenia lub męczliwości, • ogólne nasilenie bólu szyi, pleców, biodra, • ogólne nasilenie bólu lub obrzęku w stawach innych niż szyja, plecy, biodra, | |

| | | |
|--------------|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • ogólny dyskomfort związany z tkliwością na dotyk lub ucisk jakiegokolwiek regionu ciała, • ogólne nasilenie sztywności porannej obecnej w chwili przebudzenia, • czas trwania i nasilenie sztywności porannej od momentu przebudzenia (do 120 min). | |
| BASMI | <p>ocena ruchomości kręgosłupa</p> <p>w 10-punktowej skali, w której 0 oznacza ruchomość bez ograniczeń, a 10 – duże ograniczenie ruchomości. Ocena BASMI</p> <p>obejmuje następujące testy ruchomości kręgosłupa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • test Schöbera, • odległość tragus-ściana po lewej i po prawej stronie, • zgięcie boczne po lewej i prawej stronie, • odległość międzykostkową, • rotację szyi na lewo i prawo. | |
| BASFI | <p>ocena funkcjonowania (sprawności fizycznej)</p> <p>oblicza się na podstawie 10 pytań dotyczących możliwości wykonywania określonych czynności. Każde z zadań ocenia się w oparciu o VAS od 0 do 10 (gdzie 0 oznacza pełną aktywność, a 10 – brak możliwości takiej aktywności). Wskaźnik jest średnią wartością wyników wszystkich 10 zadań (pytań).</p> <p>zadania (pytania):</p> <ul style="list-style-type: none"> • samodzielne bez pomocy założenie skarpetek lub rajstóp. • pochycenie do przodu (od pasa) i samodzielne podniesienie ołówka z podłogi. • samodzielne sięgnięcie do wysokiej półki. • samodzielne i bez pomocy rąk powstanie z krzesła pozbawionego podłokietników. • samodzielne powstanie z pozycji leżącej na plecach. • samodzielne stanie przez 10 minut bez uczucia dyskomfortu. • samodzielne, bez użycia poręczy lub innych pomocy, wejście po 12-15 stopniach schodów, stawiając tylko jedną nogę na każdym stopniu. • obejrzenie się przez ramię bez konieczności odwracania całego ciała. • wykonywanie czynności fizycznych wymagających aktywności (np.: uprawianie sportu, ćwiczeń gimnastycznych, prac w ogrodzie). • całodzienna aktywność w domu lub w pracy. | |
| MASES | <p>ocena zapalenia przyczepów ścięgniętych</p> <p>Bada 13 miejsc (0-13); każde miejsce punktuje się 0 – brak bolesności lub 1 – występuje bolesność.</p> <p>Skala obejmuje badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • połączeń żebrowo-mostkowych, • kolca biodrowego przedniego-górnego, • grzebienia biodrowego, • spojenia łonowego, • guzowatości piętowej, • guzowatości piszczelowej, • krętarza większego, • guzowatości kulszowej, • rozciągnięcia podszwowej, • okolicy ścięgna Achillesa. | |
| VAS | 0 oznacza, że pacjent nie odczuwa bólu, a wartość maksymalna (10 lub 100 w zależności od wersji skali) oznacza ciężki ból. | |
| SF-36 | 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 | Najszerzej stosowany instrument służący do badania globalnej QoL. |

| | | |
|--|---|--|
| | 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. | |
|--|---|--|

3.3.1.5. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

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 podrozdziale 3.3.1.4.

W ocenie jakości badań RCT włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zastosowano ponadto skalę Jadad.

Jakość badania GO-RAISE wg wnioskodawcy:

- Badanie GO-RAISE (5 pktów w skali Jadad), jedyne dotyczące golimumabu w ZZSK, zostało opisane w pełnotekstowych publikacjach oraz abstraktach konferencyjnych. Kontrolą dla golimumabu podawanego w dawce 50 lub 100 mg było placebo. Badanie przeprowadzono z zastosowaniem randomizacji i podwójnego zaślepienia, co szczegółowo opisano. Pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania randomizowano w stosunku 1:1, 8:1, 8 odpowiednio do grupy placebo, grupy leczonej golimumabem w dawce 50 mg albo grupy leczonej golimumabem w dawce 100 mg. Proces randomizacji został opisany, natomiast nie podano uzasadnienia zastosowania stosunku randomizacji 1:1,8:1,8. Proces randomizacji nie był w pełni skuteczny – pacjenci randomizowani do leczenia golimumabem krócej chorowali na ZZSK w porównaniu do pacjentów w grupie placebo. Poza tym badane grupy były porównywalne pod względem wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej.
- Protokół badania zakładał 24-tygodniowy okres badania, niemniej pacjentów z grupy placebo i z grupy leczonych golimumabem w dawce 50 mg, którzy w 16. tygodniu obserwacji spełniali kryteria wczesnego wyjścia (<20% poprawę wyniku w zakresie całkowity ból pleców i w zakresie sztywność poranna) przydzielono (w warunkach podwójnie ślepej próby) odpowiednio do grupy leczonych golimumabem w dawce 50 mg albo golimumabem w dawce 100 mg. Pacjentów tych traktowano w 24. tygodniu jako tych, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie.
- Odsetek pacjentów, którzy przerwali zaplanowany 24-tygodniowy okres badania wyniósł 2,56% w grupie placebo, 7,25% w grupie leczonej golimumabem w dawce 50 mg i 4,29% w grupie leczonej golimumabem w dawce 100 mg. Przyczyny przerwania badania zostały szczegółowo opisane przez autorów. Odsetek pacjentów, którzy przerwali zaplanowany 24-tygodniowy okres badania wyniósł 2,56% w grupie placebo, 7,25% w grupie leczonej golimumabem w dawce 50 mg i 4,29% w grupie leczonej golimumabem w dawce 100 mg. Przyczyny przerwania badania zostały szczegółowo opisane przez autorów.
- Badanie przeprowadzono w oparciu o analizę LOCF (last observation carried forward). Do analizy włączano wszystkich randomizowanych. Uznano, że pierwszorzędowego punktu końcowego nie osiągnęli pacjenci, którzy do 14. tygodnia obserwacji nie osiągnęli odpowiedzi zgodnej z żadnym z kryteriów ASAS, rozpoczęli terapię LMPCh, lekiem biologicznym, immunosupresantem, kortykosteroidami, zwiększyli dawkę sulfasalazyny, MTX, hydroksychloroniny, kortykosteroidów, bądź przerwali badanie.
- Badanie przeprowadzono z udziałem stosunkowo licznej grupy pacjentów (356 randomizowanych pacjentów) w 57 ośrodkach w Belgii, Finlandii, Francji, Niemczech, Holandii, Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, Korei i na Tajwanie.
- Protokół badania został szczegółowo opisany i nie uległ zmianie w trakcie jego przeprowadzania.
- W badaniu szczegółowo opisano zastosowane metody statystyczne oraz podano uzasadnienie liczebności badanej populacji.
- Badanie było sponsorowane przez producenta leków i udział sponsora został opisany. Sponsor (Centocor, Inc.) brał udział w planowaniu badania oraz zebrał i analizował wszystkie dane. Dodatkowo sponsor badania powołał niezależny komitet, który odpowiadał za analizę wyników odnoszących się do bezpieczeństwa leczenia.

Ograniczenia pozostałych badań zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

██████████

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Dodatkowe ograniczenia badań zidentyfikowane przez AOTM:

Żadne z włączonych badań, pod względem włączanych pacjentów, nie odpowiadało w pełni populacji określonej we wniosku refundacyjnym, doprecyzowanym przez zapisy programu lekowego, zwłaszcza w kontekście niepowodzenia wcześniejszego leczenia NLPZ. Zgodnie z kryteriami włączenia do PL, kwalifikowani będą pacjenci, którzy, m.in., wykazują niezadowalającą odpowiedź na co najmniej dwa tradycyjnie stosowane leki niesteroidowe przeciwzapalne, stosowane przez co najmniej 3 miesiące każdy (niepodawane w tym samym czasie), w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce. We włączonych badaniach nie określono liczby NLPZ (2 badania, w tym GO-RAISE), określono na 1 (2 badania) lub wcale nie wymagano przejścia takiej terapii (3 badania). Tylko badanie [Redacted] wymagało wcześniejszej terapii 2 NLPZ. Żadne z badań nie uwzględniło także wszystkich 3 kryteriów aktywności i ciężkości choroby przewidzianych przez PL, tj. BASDAI ≥ 4 , ból kręgosłupa ≥ 4 , ogólna ocena stanu choroby ≥ 5 .

Z powodu ograniczeń czasowych nie przeprowadzono szczegółowej analizy jakości włączonych badań, poza GO-RAISE.

3.3.1.6. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał zarówno jakościowej, jak i ilościowej syntezy wyników.

Synteza jakościowa została przedstawiona w formie tabelarycznej oraz omówiona w tekście. W przypadku zmiennych dyskretnych, wyniki przedstawiono w formie ryzyka względnego (RR) i 95% przedziału ufności, wartości p (Chi-Square Mantel-Haenszel) oraz wartości NNT. Liczbę NNT obliczono jedynie dla różnic istotnych statystycznie. Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego lub mediany i przedziału międzykwartylowego, średniej różnicy (WMD) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.1.4 oraz arkusza Excel 2007

Syntezę ilościową wykonano przy użyciu stałego i zmiennego modelu danych (*fixed effect*), w zależności od stwierdzonej heterogeniczności badań.

Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia golimumabem ekstrahowano z jednego badania GO-RAISE, raportowane dla 14. i 24. tygodnia obserwacji.

Ograniczenia AKL wg wnioskodawcy:

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

Ograniczenia analizy wskazane przez AOTM:

- konieczność porównania ze sobą wyników pochodzących z różnych okresów obserwacji: 12 i 14, a nawet 16 tygodnia;
- synteza wyników ASAS20 dla [redacted] objęła także nieco inaczej zdefiniowaną odpowiedź na leczenie w badaniu [redacted];
- wystąpiły błędy w ekstrakcji danych z publikacji, np.: w badaniu [redacted] podaje się zmiany procentowe wyników, będących składowymi odpowiedzi ASAS, a nie punktowe, jak potraktował je wnioskodawca; w badaniu [redacted] nie uwzględnia się erraty do publikacji, w której poprawiono wynik dla 1-rzędowego punktu końcowego;
- wyniki przedstawia się niejednolicie: miesza się wyniki posługujące się skalą VAS 0-10 i VAS 0-100;

- przytacza się wyniki pochodzące z innych źródeł niż publikacja i nie zaznacza się tego (z wyjątkiem wyników z clinicaltrials.gov dla badania [REDACTED]);
- przelicza się wyniki ekstrahowane z publikacji i nie zamieszcza się informacji o tym;
- prezentuje się przekształcone wyniki w postaci średniej bez podania SD, co uniemożliwia kalkulację WMD;
- [REDACTED] nie podaje się, że z badania [REDACTED] prezentowane wyniki są łączne dla obydwu grup [REDACTED] [REDACTED];
- wnioskodawca nie uwzględnił w wynikach AKL zmiany BASDAI, które później wykorzystuje w AE;
- wnioskodawca nie uwzględnił w wynikach AKL zmiany w punkcie końcowym „zapalenie”, który jest składową odpowiedzi ASAS.

Należy jednak podkreślić, iż mimo, wprowadzonych, w miarę możliwości, przez analityków Agencji korekt w ekstrakcji i syntezie wyników, nie zmienia się wnioskowanie z AKL.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

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 poniższych tabelach zostały przedstawione wyniki dla poszczególnych punktów końcowych z badań włączonych do AKL wnioskodawcy. Dla zmiennych dyskretnych policzone zostały wartości ryzyka względnego (ang. **RR**, relative risk), natomiast dla zmiennych ciągłych planowano oszacowanie wartości średniej różnicy (ang. **MD**, mean difference), o ile dostępne były przedziały ufności dla średniej.

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

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

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

W trakcie ekstrakcji danych z publikacji badań napotkano szereg trudności i problemów wynikających z różnej formy prezentowania wyników w poszczególnych pracach, co wymagało podjęcia szeregu działań:

- w przypadku zmiennych ciągłych w badaniu GO-RAISE dostępne w publikacji oryginalnej były mediany z przedziałem międzykwartylowym, dlatego też zdecydowano się na prezentację wyników za FDA⁴, która dysponowała wynikami w formie średnich z SD;
- w przypadku przedstawiania w publikacji wartości SE, przeliczano ją na SD wg wzoru: $SE = SD/\text{pierwiastek z } N$;
- w wielu publikacjach podano wartości początkowe i końcowe dla zmiennych ciągłych, co pozwalało obliczyć średnią zmianę, ale wobec ograniczeń w dostępie do oprogramowania statystycznego, nie było możliwości oszacowania SD (wnioskodawca też nie podaje SD, ale później szacuje WMD, więc musiał dysponować SD, czego jednak nie wyjaśnia); wobec powyższego, nie udało się zweryfikować przeprowadzonych przez wnioskodawcę metaanaliz wyników dla zmiennych ciągłych;
- w badaniu [REDACTED] wyniki dla składowych ASAS podane były w formie %zmiany względem wartości wyjściowej, które wymagały przeliczenia na wartości punktowe;
- w badaniu [REDACTED], ogólna ocena pacjenta mierzona była w 5-stopniowej skali a nie 10 jak reszta, więc zrezygnowano z prezentacji tego wyniku;
- z powodu ograniczeń czasowych, nie zweryfikowano wyników odczytanych przez wnioskodawcę z wykresów, część jednak udało się odnaleźć w publikacji ERG dla NICE⁵.

⁴ www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/125289s0000TOC.cfm

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności GOL vs PLC ██████████, dla zmiennych dyskretnych

| Punkt końcowy | T (tyg.) | anty-TNF-α | Badanie | n/N (%) | | RR (95% CI) | NNT (95% CI) | Metaanaliza | |
|---|----------|------------|----------|-----------------------------|----------------------------|--|--------------|---|--------------|
| | | | | anty-TNF-α | PLC | | | RR (95% CI) | NNT (95% CI) |
| ASAS20 (I-rzędowy punkt końcowy dla 12 tyg.) | 14 | GOL | GO-RAISE | 82*/138 (59,4) | 17*/78 (21,8) | 2,73 (1,75; 4,24) p<0,00001 | | 2,73 (1,75; 4,24) p<0,00001 | |
| | 12 | █ | ██████ | 121/208 (58,2) | 22/107 (20,6) | 2,83 (1,92; 4,18) p<0,00001 | | 2,53 (1,82; 3,51)[§] P<0,00001 | |
| | 12 | █ | ██████ | 18/38 (47,4) [§] | 12/44 (27,3) [§] | 1,74 (0,97; 3,13) p=0,07 | | | |
| | 12 | █ | ██████ | 222/305 (72,8) | 19/51 (37,3) | 1,95 (1,36;2,81) p=0,0003 | | 2,10 (1,74; 2,55)[§] p<0,00001 | |
| | 12 | █ | ██████ | 26/45 (57,8) | 9/39 (23,1) | 2,50 (1,34; 4,68) p=0,004 | | | |
| | 12 | █ | ██████ | 82/138 (59,4) | 39/139 (28,1) | 2,12 (1,57; 2,86) p<0,00001 | | | |
| | 16 | █ | ██████ | 15/20 (75,0) | 6/20 (30,0) | 2,50 [1,22; 5,11] p=0,01 | | | |
| | 12 | █ | ██████ | 25/39 (64,1) | 14/43 (32,6) | 1,97 [1,21; 3,21] p=0,007 | | | |
| | 24 | GOL | GO-RAISE | 77^/138 (55,8) | 18^/78 (23,1) | 2,42 (1,57; 3,72) p<0,0001 | | 2,42 (1,57; 3,72) p<0,0001 | |
| | 24 | █ | ██████ | 104/208 (51,9) [§] | 19/107 (17,8) [§] | 2,82 (1,83; 4,33) p<0,00001 | | 2,68 (1,83; 3,92)[§] p<0,00001 | |
| | | | | 13/38 (34,2) [§] | 7/44 (15,9) [§] | 2,15 (0,96; 4,83) p=0,06 | | | |
| | 24 | █ | ██████ | 78/138 (56,5) | 31/139 (22,3) | 2,53 (1,80; 3,57) p<0,00001 | | 2,53 (1,80; 3,57) p<0,00001 | |
| ASAS40 | 14 | GOL | GO-RAISE | 62^/138 (44,9) | 12^/78 (15,4) | 2,92 (1,68; 5,07) p=0,0001 | | 2,92 (1,68; 5,07) p=0,0001 | |
| | 12 | █ | ██████ | 83/208 (39,9) | 14/107 (13,1) | 3,05 (1,82; 5,11) p<0,0001 | | 3,05 (1,82; 5,11) p<0,0001 | |
| | 12 | █ | ██████ | 170/305 (55,7) | 11/51 (21,6) | 2,58 (1,52; 4,40) p=0,0005 | | 2,56 (1,90; 3,45)[§] p<0,00001 | |
| | 12 | █ | ██████ | 62/138 (44,9) | 22/139 (15,8) | 2,84 (1,85; 4,34) p<0,00001 | | | |
| | 12 | █ | ██████ | 17/39 (43,6) | 10/43 (23,3) | 1,87 (0,98; 3,59) p=0,06 | | | |
| | 24 | GOL | GO-RAISE | 60/138 (43,5) | 12/78 (15,4) | 2,83 (1,62; 4,92) p=0,0002 | | 2,83 (1,62; 4,92) p=0,0002 | |
| | 24 | █ | ██████ | 82/208 (39,4) | 14/107 (13,1) | 3,01 (1,80; 5,05) p<0,0001 | | 3,01 (1,80; 5,05) p<0,0001 | |
| | 24 | █ | ██████ | 62/138 (44,9) | 19/139 (14,0) | 3,29 (2,08; 5,19) p<0,00001 | | 3,29 (2,08; 5,19) p<0,00001 | |

[§] Riemsma R, Joore M, Van Asselt T, , Armstrong N, Misso K, Manning N, Tomini F, Kleijnen J. Golimumab for the treatment of ankylosing spondylitis: a Single Technology Appraisal. York: Kleijnen Systematic Reviews Ltd., 2011; <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12095/54994/54994.pdf>

w ramach programu lekowego: „Leczenie golimumabem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią ZZSK”

| Punkt końcowy | T (tyg.) | anty-TNF-α | Badanie | n/N (%) | | RR (95% CI) | NNT (95% CI) | Metaanaliza | |
|---------------------|----------|------------|----------|----------------------------|---------------------------|------------------------------|--------------|--|--------------|
| | | | | anty-TNF-α | PLC | | | RR (95% CI) | NNT (95% CI) |
| ASAS5/6 | 14 | GOL | GO-RAISE | 69/138 (50,0) [#] | 6/78 (7,7) [#] | 6,50 (2,96; 14,27) p<0,00001 | | 6,50 (2,96; 14,27) p<0,00001 | |
| | 12 | ■ | ■ | 101/208 (48,6) | 14/107 (13,1) | 3,71 (2,23; 6,17) p<0,00001 | | 3,71 (2,23; 6,17) p<0,00001 | |
| | 12 | ■ | ■ | 217/305 (71,1) | 14/51 (27,5) | 2,59 (1,65; 4,07) p<0,0001 | | 3,21 (2,29; 4,51) [§] p<0,00001 | |
| | 12 | ■ | ■ | 54/138 (39,1) | 13/139 (9,4) | 4,18 (2,40; 7,31) p<0,00001 | | | |
| | 12 | ■ | ■ | 8/39 (20,5) | 2/43 (4,7) | 4,41 (1,00; 19,52) p=0,05 | | | |
| | 24 | GOL | GO-RAISE | 68/138 (49,3) [#] | 10/78 (12,8) [#] | 3,84 (2,10; 7,02) p<0,0001 | | 3,84 (2,10; 7,02) p<0,0001 | |
| | 24 | ■ | ■ | 93/208 (44,7) | 13/107 (12,1) | 3,68 (2,16; 6,26) p<0,00001 | | 3,68 (2,16; 6,26) p<0,00001 | |
| | 24 | ■ | ■ | 50/138 (36,2) | 11/139 (7,9) | 4,58 (2,49; 8,42) p<0,00001 | | 4,58 (2,49; 8,42) p<0,00001 | |
| częściowa odp. ASAS | 14 | GOL | GO-RAISE | 32/138 (23,2) [#] | 4/78 (5,1) [#] | 4,52 (1,66; 12,31) p=0,003 | | 4,52 (1,66; 12,31) p=0,003 | |
| | 12 | ■ | ■ | 43/208 (20,7) | 4/107 (3,7) | 5,53 (2,04; 15,00) p=0,0008 | | 5,53 (2,04; 15,00) p=0,0008 | |
| | 12 | ■ | ■ | 82/305 (26,8) | 3/51 (5,9) | 4,57 (1,50; 13,91) p=0,007 | | 4,38 (1,75; 10,92) p=0,002 | |
| | 12 | ■ | ■ | 7/39 (17,9) | 2/43 (4,7) | 3,86 (0,85; 17,48) p=0,08 | | | |
| | 24 | GOL | GO-RAISE | 36/138 (26,1) [#] | 4/78 (5,1) [#] | 5,09 (1,88; 13,76) p=0,001 | | 5,09 (1,88; 13,76) p=0,001 | |
| | 24 | ■ | ■ | 46/208 (22,1) | 6/107 (5,6) | 3,94 (1,74; 8,94) P=0,001 | | 3,94 (1,74; 8,94) P=0,001 | |
| | 24 | ■ | ■ | 23/138 (16,7) | 6/139 (4,3) | 3,86 (1,62; 9,19) p=0,002 | | 3,86 (1,62; 9,19) p=0,002 | |
| BASDAI50 | 14 | GOL | GO-RAISE | 61/138 (44,2) | 12/78 (15,4) | 2,87 (1,65; 5,00) p=0,0002 | | 2,87 (1,65; 5,00) p=0,0002 | |
| | 12 | ■ | ■ | 94/208 (45,2) | 17/107 (15,9) | 2,84 (1,79; 4,51) p<0,00001 | | 2,84 (1,79; 4,51) p<0,00001 | |
| | 12 | ■ | ■ | 180/305 (59,0) | 10/51 (19,6) | 3,01 (1,71; 5,29) p=0,0001 | | 2,80 (1,84; 4,27) p<0,00001 | |
| | 12 | ■ | ■ | 7/20 (35,0) | 1/20 (5,0) | 7,00 (0,95; 51,80) p=0,06 | | | |
| | 12 | ■ | ■ | 18/39 (46,2) | 10/43 (23,3) | 1,98 (1,05; 3,76) p=0,04 | | | |
| | 24 | GOL | GO-RAISE | 66/138 (47,8) | 11/78 (14,1) | 3,39 (1,91; 6,03) P<0,0001 | | 3,39 (1,91; 6,03) P<0,0001 | |
| | 24 | ■ | ■ | 88/208 (42,4) | 16/107 (15,0) | 2,83 (1,75; 4,57) p<0,0001 | | 2,83 (1,75; 4,57) p<0,0001 | |

* - obliczone z dostępnych danych; ^ - wartości z dokumentów FDA; & -wartość z dokumentu NICE; § - fixed model; # - wartość odczytana przez wnioskodawcę z wykresu, nie zweryfikowana

We wszystkich RCT włączonych do przeglądu, dotyczących zarówno GOL, ██████████, zastosowanie leku biologicznego wiązało się z istotnie statystycznie lepszymi wynikami zdrowotnymi, w porównaniu do placebo, w zakresie: odsetka odpowiedzi ASAS20, ASAS40, ASAS5/6, częściowej odpowiedzi ASAS czy BASDAI50 w 12 i 24-tygodniowym okresie obserwacji.

Dla wszystkich punktów końcowych dla których uzyskano istotne statystycznie wyniki RR (w pojedynczych badaniach lub w metaanalizach badań) wykonano ██████████.

| Punkt końcowy | Golimumab | | | Placebo | |
|-----------------------------|-----------|----|-----|---------|----|
| | N | n | % | N | n |
| ASAS20 | 111 | 61 | 55% | 111 | 28 |
| ASAS40 | 111 | 38 | 34% | 111 | 10 |
| ASAS5/6 | 111 | 48 | 43% | 111 | 15 |
| ASAS | 111 | 55 | 49% | 111 | 20 |
| BASDAI50 | 111 | 55 | 49% | 111 | 20 |
| BASFI | 111 | 55 | 49% | 111 | 20 |
| BASMI | 111 | 55 | 49% | 111 | 20 |
| MASES | 111 | 55 | 49% | 111 | 20 |
| Ruchomość klatki piersiowej | 111 | 55 | 49% | 111 | 20 |
| CRP | 111 | 55 | 49% | 111 | 20 |

Ze względu na wielość wyników dla zmiennych ciągłych prezentowanych w badaniach, zdecydowano się przedstawić w niniejszej analizie jedynie te, będące składową odpowiedzi ASAS (ogólna ocena aktywności choroby wg pacjenta, ból pleców wg pacjenta, BASFI, zapalenie, tj. poranna sztywność pleców) oraz BASMI, BASDAI, nocny ból pleców oraz jakość życia, które bezpośrednio wskazują na jakość funkcjonowania pacjenta. Oprócz tego, analiza kliniczna wnioskodawcy zawierała oszacowania różnic dla takich punktów końcowych, jak: MASES (ocena zapalenia przyczepów ścięgniastych), ruchomość klatki piersiowej i poziom CRP.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności GOL vs PLC, ██████████, dla zmiennych ciągłych

| Punkt końcowy | T (tyg.) | anty-TNF-α | Badanie | średnia (SD) | | Różnica (95% CI) [jednostka miary] |
|---------------|----------|------------|----------|-------------------------|-------------------------|------------------------------------|
| | | | | anty-TNF-α | PLC | |
| Ogólna ocena | 14 | GOL | GO-RAISE | -2,9 (2,8) [^] | -1,0 (2,5) [^] | -1,90 |

w ramach programu lekowego: „Leczenie golimumabem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią ZZSK”

| Punkt końcowy | T (tyg.) | anty-TNF-α | Badanie | średnia (SD) | | Różnica (95% CI) [jednostka miary] |
|---|----------|------------|-----------------------------|-------------------------------|---|---|
| | | | | anty-TNF-α | PLC | |
| aktywności choroby wg pacjenta (VAS 0-10) | | | | | | (-2,63; -1,17) p<0,00001 |
| | 12 | | | -2,46* | 0,42* | p<0,001 [#] |
| | 12 | | | -2,37* | -0,78* | p<0,01 ^c |
| | 12 | | | -2,72 (bd) | -0,93 (bd) | p=0,011 [#] |
| Ból pleców wg pacjenta (VAS 0-10) | 14 | GOL | GO-RAISE | -3,2 (2,9) [^] | -1,4 (2,7) [^] | -1,80 (-2,57; -1,03) p<0,00001 |
| | 12 | | | -2,59 | -0,64 | p<0,001 [#] |
| | 12 | | | -2,48* | -0,80* | p<0,01 ^c |
| | 12 | | | -2,90 (2,40) | -1,50 (2,40) | -1,40 (-2,44; -0,36) P=0,008 |
| BASFI (VAS 0-10) | 14 | GOL | GO-RAISE | -1,64 (2,11) ^{&} | 0,03 (1,85) ^{&} | -1,67 (-2,21; -1,13) ^{&} p<0,00001 |
| | 12 | | | -1,86 (2,16) ^{&} | -0,45 (2,17) ^{&} | -1,41 (-1,92; -0,90) p<0,00001 |
| | 12 | | | -2,0 (1,91) ^{&} | -0,1 (2,45) ^{&} | -1,90 (-2,84; -0,96) ^{&} p<0,0001 |
| | 12 | | | -2,68 ^b | -1,09 ^b | p=0,01 [#] |
| | 12 | | | -2,06 | -0,33 | p=0,001 [#] |
| | 12 | | | -1,71 ^a | -0,28 ^a | bd |
| | 12 | | | -1,35 | 0,21 | p=0,012 [#] |
| | 12 | | | -2,2 (1,8) | -1,0 (1,8) | -1,20 (-1,98; -0,42) p=0,003 |
| 16 | | | -2,3 (2,1) ^{&} | -0,1 (2,77) ^{&} | -2,20 (-3,72; -0,68) ^{&} p=0,005 | |
| Zapalenie (poranna sztywność pleców) (VAS 0-10) | 14 | GOL | GO-RAISE | -3,4 (2,8) [^] | -1,0 (2,4) [^] | -2,40 (-3,11; -1,69) p<0,00001 |
| | 12 | | | -2,79 | -1,02 | p<0,001 [#] |
| | 12 | | | -2,4* | -1,0* | bd |
| Nocny ból pleców VAS 0-10) | 14 | GOL | GO-RAISE | -3,0 (-5,3; -0,5) | -0,3 (-2,9; 0,5) | p<0,001 [#] |
| | 12 | | | -2,6 (2,88) | -0,8 (3,10) | -1,80 (-2,51; -1,09) p<0,00001 |
| | 12 | | | -1,76* | -0,65* | p<0,01 ^c |
| | 12 | | | -3,21* | -1,24* | p=0,001 ^c |
| | 16 | | | -5,0 | -0,85 | p<0,001 ^c |
| BASMI | 14 | GOL | GO-RAISE | -0,36 (1,11) [^] | -0,28 (1,02) [^] | NS [^] |
| | 12 | | | -0,5 (1,44) | 0,1 (1,03) | -0,60 (-0,88; -0,32) p<0,0001 |
| | 12 | | | -0,3* | 0,1* | NS ^c |
| | 12 | | | -0,57 (0,65) | -0,20 (0,65) | -0,37 (-0,65; -0,09) p=0,01 |
| BASDAI | 14 | GOL | GO-RAISE | -2,84 (2,23) ^{&} | -0,81 (1,94) ^{&} | -2,03 (-2,60; -1,46) ^{&} p<0,00001 |
| | 12 | | | -2,6 (2,88) ^{&} | -0,8 (2,07) ^{&} | -1,80 (-2,35; -1,25) ^{&} p<0,00001 |
| | 16 | | | -1,0 (0,67) ^{&} | 0,0 (0,8) ^{&} | -1,00 (-1,46; -0,54) ^{&} p<0,0001 |
| SF-36 PCS | 14 | GOL | GO-RAISE | 7,3 (1,5; 15,3) | 2,4 (-1,4; 7,8) | p<0,05 [#] |
| | 12 | | | 6,9 (8,65) | 1,6 (8,28) | 5,30 (3,34; 7,26) <0,00001 |
| | 12 | | | 9,2 ^b | 3,3 ^b | p<0,001 ^c |
| | 16 | | | 9,0 ^b | 0,2 ^b | p=0,0043 ^c |
| SF-36 MCS | 14 | GOL | GO-RAISE | 1,5 (-2,2; 7,8) | 0,1 (-4,3; 5,3) | p<0,05 [#] |
| | 12 | | | 2,7 (10,10) | 2,4 (10,34) | 0,30 |

| Punkt końcowy | T (tyg.) | anty-TNF-α | Badanie | średnia (SD) | | Różnica (95% CI) [jednostka miary] |
|---------------|----------|------------|---------|------------------|------------------|------------------------------------|
| | | | | anty-TNF-α | PLC | |
| | | | | | | (-2,09; 2,69) p=0,81 |
| | 12 | ■ | ■ | 6,8 ^b | 1,1 ^b | p<0,01^c |
| | 16 | ■ | ■ | 4,9 ^b | 1,1 ^b | p=0,0845 |

Analiza wyników dla zmiennych ciągłych wykazała, iż zastosowanie golimumabu wiąże się z istotnie lepszym wynikiem zdrowotnym w porównaniu do placebo, w zakresie: ogólnej oceny aktywności choroby wg pacjenta, bólu pleców wg pacjenta, BASFI, zapalenia, tj. porannej sztywności pleców, BASDAI i nocnego bólu pleców. Nieistotna statystycznie zmiana dotyczyła tylko oceny BASMI. W zakresie zmiany jakości życia, mierzonej kwestionariuszem SF-36, zarówno w komponentcie fizycznej, jak i psychicznej, GOL okazał się istotnie statystycznie lepszy niż placebo. Według wnioskodawcy, powołującego się na publikację *Rigby 2011*⁶, w przypadku komponenty fizycznej stwierdzona różnica była istotna także z klinicznego punktu widzenia.

Zastosowanie w terapii chorych z ZZSK leczenia ■ zamiast placebo, także związane jest z lepszymi wynikami w zakresie punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia. W przypadku większości punktów końcowych, dla których możliwe było oszacowanie parametru względnego lub podano wartość *p* w publikacji, zachodziła istotność statystyczna (z wyjątkiem: BASMI w badaniu ■ oraz SF-36 MCS w badaniu ■); w pozostałych przypadkach obserwowano trend na korzyść terapii biologicznej.

W publikacji *Braun 2012* przedstawiono wyniki badania GO-RAISE dla 104-tygodniowego okresu obserwacji, które od 24 tygodnia miało charakter otwarty. Analizując dane dla grupy stale przyjmującej dawkę 50mg golimumabu, a więc która nie spełniła kryteriów przejścia do wyższej dawki z powodu nieosiągnięcia min. 20% poprawy wyniku w domenie całkowity ból pleców i w domenie sztywność poranna, można stwierdzić, iż uzyskany przez nich wynik utrzymywał się u większości przez okres 52 (86,7%) i 104 tygodni (85,6%). Odpowiedź ASAS40 stwierdzono u 74,5% z nich w 52 i 82,2% w 104 tygodniu, zaś BASDAI50 u, odpowiednio: 70,7 i 79,1%.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

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

Wyniki przedstawione w tabeli poniżej pochodzą z badania GO-RAISE dla populacji, która przyjęła przynajmniej jedną dawkę leku. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania golimumabu stosowanego w dawce 50 mg/msc z placebo dostępne były jedynie dla 24 tygodnia prowadzenia obserwacji. W 16 tygodniu nastąpił etap cross-over, kiedy to 41 z 78 pacjentów stosujących placebo przeszło na golimumab w dawce 50 mg/msc a 25 ze 138 pacjentów stosujących golimumab w dawce 50 mg/msc przeszło na golimumab w dawce 100 mg/msc. Przy ich interpretacji należy mieć na uwadze, że w przypadku pacjentów, którzy skorzystali z przejścia do innej grupy terapeutycznej uwzględniono wyniki z 16 tyg. obserwacji.

Poprawność obliczeń sprawdzono z wykorzystaniem programu RevMan5 (RR dla zmiennych dyskretnych).

Dla żadnego punktu końcowego z oceny bezpieczeństwa nie została osiągnięta istotność ■

⁶ Rigby W, Ferraccioli G, Greenwald M, Zazueta-Montiel B, Fleischmann R, Wassenberg S, Ogale S, Armstrong G, Jahreis A, Burke L, Mela C, Chen A. Effect of rituximab on physical function and quality of life in patients with rheumatoid arthritis previously untreated with methotrexate. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 May;63(5):711-20. doi: 10.1002/acr.20419

Tabela 18. Wyniki analizy bezpieczeństwa GOL vs PLC dla 24 tyg. obserwacji

| Punkt końcowy | n/N (%) | | RR (95% CI) |
|---|----------------|--------------|------------------------------|
| | anty-TNF-α | PLC | |
| Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane | 117/138 (84,8) | 59/77 (76,6) | 1,11; (0,96; 1,28); p=0,16 |
| Poważne zdarzenie niepożądane | 5 (3,6) | 5 (6,5) | 0,56; (0,17; 1,87); p=0,34 |
| Zaprzestanie przyjmowania leku z powodu zdarzeń niepożądanych | 4/138 (2,9) | 1/77 (1,3) | 2,23; (0,25; 19,62); p=0,47 |
| Jakakolwiek infekcja | 64/138 (46,4) | 28/77 (36,4) | 1,28; (0,90; 1,80); p=0,17 |
| Poważna infekcja | 0/138 (0,00) | 1/77 (1,3) | 0,19; (0,01; 4,56); p=0,30 |
| Reakcja w miejscu iniekcji | 12/138 (8,7) | 2/77 (2,6) | 3,35; (0,77; 14,57); p=0,11 |
| Rumień w miejscu iniekcji | 5/138 (3,6) | 0/77 (0,00) | 6,17; (0,35; 110,15); p=0,22 |
| Nowotwory | 0/138 (0,00) | 1/77 (1,3) | 0,19; (0,01; 4,54); p=0,30 |
| Zapalenie nosogardła | 18/138 (13,0) | 9/77 (11,7) | 1,12; (0,53; 2,36); p=0,77 |
| Infekcje górnych dróg oddechowych | 19/138 (13,8) | 6/77 (7,8) | 1,77; (0,74; 4,24); p=0,20 |
| Męczliwość | 14/138 (10,1) | 5/77 (6,5) | 1,56; (0,58; 4,17); p=0,37 |
| Ból stawów | 13/138 (9,4) | 8/77 (10,4) | 0,91; (0,39; 2,09); p=0,82 |
| Ból głowy | 11/138 (8,0) | 2/77 (2,6) | 3,07 (0,70, 13,49); p=0,14 |
| Ból gardła | 10/138 (7,2) | 4/77 (5,2) | 1,39; (0,45; 4,30); p=0,56 |
| Kaszel | 13/138 (9,4) | 5/77 (6,5) | 1,45; (0,54; 3,92); p=0,46 |
| Biegunka | 11/138 (8,0) | 3/77 (3,9) | 2,05; (0,59; 7,11); p=0,26 |
| Nudności | 8/138 (5,8) | 4/77 (5,2) | 1,12; (0,35; 3,59); p=0,85 |
| Podwyższony ALT | 6/138 (4,3) | 2/77 (2,6) | 1,67; (0,35; 8,09); p=0,52 |
| Podwyższony AST | 5/138 (3,6) | 1/77 (1,3) | 2,79; (0,33; 23,45); p=0,34 |
| Przeciwciała p/GOL | 5/138 (3,6) | 0/77 (0,0) | 6,17; (0,35; 110,15); p=0,22 |

Na podstawie wyników bezpieczeństwa pochodzących z badania GO-RAISE można stwierdzić, iż golimumab jest względnie bezpieczną terapią, a najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były infekcje, przy czym żadna nie miała poważnego charakteru. Należy jednak mieć na uwadze, iż badanie GO-RAISE nie było zaprojektowane pod ocenę bezpieczeństwa.

Tabela 19. Wyniki analizy bezpieczeństwa GOL w 104-tyg. okresie obserwacji

| Punkt końcowy | n/N (%) | |
|---|----------------|----------------|
| | GOL 50 | GOL ogółem |
| Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane | 130/138 (94,2) | 332/353 (94,1) |
| Poważne zdarzenie niepożądane | 10/138 (7,2) | 40/353 (11,3) |
| Zaprzestanie przyjmowania leku z powodu zdarzeń niepożądanych | 6/138 (4,3) | 19/353 (5,4) |
| Jakakolwiek infekcja | 90/138 (65,2) | 241/353 (68,3) |
| Poważna infekcja | 1/138 (0,7) | 11/353 (3,1) |
| Reakcja w miejscu iniekcji | 11/138 (8,0) | 38/353 (10,8) |
| Nowotwory | 0/138 (0,00) | 2/353 (0,6) |

Także w długookresowej obserwacji, najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były infekcje.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

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

Na stronie **FDA** odnaleziono 2 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 wystąpienia chłoniaka i innych nowotworów związanych ze stosowaniem inhibitorów TNFα 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 zamieszczono informację, iż FDA nadal otrzymuje doniesienia o rzadkich nowotworach białych krwinek (tzw. chłoniak T-komórkowy wątrobowo- śledzionowy) głównie u młodzieży i młodych dorosłych leczonych z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego lekami takimi jak: inhibitory czynnika martwicy nowotworów (TNF), jak również azatiopryna, i / lub merkaptopuryną.

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 tanie, 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 produktu Simponi.

Wnioskodawca w analizie umieścił informację na temat 2 komunikatów dotyczących bezpieczeństwa (wrzesień oraz maj 2009) umieszczonych na stronie **FDA** dotyczących poważnych infekcji grzybiczych oraz chłoniaków i innych nowotworów u pacjentów leczonych inhibitorami TNF. Ponadto zamieszczono informację

dotyczące bezpieczeństwa odnalezione na stronie EMA. Na stronie URPL wnioskodawca nie odnalazł informacji dotyczących stosowania produktu Simponi.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Celem oceny skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania [REDAKTOWANE]: golimumabu, [REDAKTOWANE] w terapii ZZSK, wnioskodawca przeprowadził poprawnie zaprojektowany przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych. Do analizy włączono [REDAKTOWANE] pierwotnych badań z randomizacją, w tym 1 badanie porównujące GOL z PLC (GO-RAISE), [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.

Badania włączone do [REDAKTOWANE] są podobne w zakresie konstrukcji i metodyki: są badaniami randomizowanymi, z podwójnym zaślepieniem, wszystkie z wyjątkiem jednego ([REDAKTOWANE]) przyjęły hipotezę typu *superiority*, wszystkie oceniały skuteczność leczenia w przybliżonym okresie obserwacji 12-16 tygodni. Różnice pojawiają się jednak w zakresie włączonej populacji: różne kryteria włączenia i wykluczenia z badania (zwłaszcza w kontekście stosowanej wcześniej terapii standardowej), różna liczebność włączanych pacjentów, różna charakterystyka wyjściowa pacjentów (zwł. czas trwania choroby). Żadne z włączonych badań, pod względem włączanych pacjentów, nie odpowiadało w pełni populacji określonej we wniosku refundacyjnym, doprecyzowanym przez zapisy programu lekowego, zwłaszcza w kontekście niepowodzenia wcześniejszego leczenia NLPZ. Jakość badań została oceniona na średnią i wysoką (3-5 pkt w skali Jadad), z wyjątkiem badania [REDAKTOWANE] (2 pkt w skali Jadad).

W toku procesu analitycznego w Agencji stwierdzono szereg błędów w ekstrakcji i syntezie danych przeprowadzonych przez wnioskodawcę, które w miarę możliwości poprawiono, co jednak nie zmieniło wniosku z AKL.

We wszystkich RCT włączonych do przeglądu, dotyczących [REDAKTOWANE] GOL, [REDAKTOWANE], zastosowanie leku biologicznego wiązało się z istotnie statystycznie lepszymi wynikami zdrowotnymi, w porównaniu do placebo, w zakresie: odsetka odpowiedzi ASAS20, ASAS40, ASAS5/6, częściowej odpowiedzi ASAS czy BASDAI50 w 12 i 24-tygodniowym okresie obserwacji.

Analiza wyników dla zmiennych ciągłych wykazała, iż zastosowanie golimumabu wiąże się z istotnie lepszym wynikiem zdrowotnym w porównaniu do placebo, w zakresie: ogólnej oceny aktywności choroby wg pacjenta, bólu pleców wg pacjenta, BASFI, zapalenia, tj. porannej sztywności pleców, BASDAI i nocnego bólu pleców. Nieistotna statystycznie zmiana dotyczyła tylko oceny BASMI. W zakresie zmiany jakości życia, mierzonej kwestionariuszem SF-36, zarówno w komponencie fizycznej, jak i psychicznej, GOL okazał się istotnie statystycznie lepszy niż placebo. Według wnioskodawcy, w przypadku komponenty fizycznej stwierdzona różnica była istotna także z klinicznego punktu widzenia.

Zastosowanie w terapii chorych z ZZSK leczenia [REDAKTOWANE] zamiast placebo, także związane jest z lepszymi wynikami w zakresie punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia. W przypadku większości punktów końcowych, dla których możliwe było oszacowanie parametru względnego lub podano wartość *p* w publikacji, zachodziła istotność statystyczna (z wyjątkiem: BASMI w badaniu [REDAKTOWANE] oraz SF-36 MCS w badaniu [REDAKTOWANE]); w pozostałych przypadkach obserwowano trend na korzyść terapii biologicznej.

W publikacji Braun 2012 przedstawiono wyniki badania GO-RAISE dla 104-tygodniowego okresu obserwacji, które od 24 tygodnia miało charakter otwarty. Analizując dane dla grupy stale przyjmującej dawkę 50mg golimumabu, a więc która nie spełniła kryteriów przejścia do wyższej dawki z powodu nieosiągnięcia odpowiedzi min. 20% poprawy wyniku w domenie całkowity ból pleców i w domenie sztywność poranna, można stwierdzić, iż uzyskany przez nich wynik utrzymywał się u większości przez okres 52 (86,7%) i 104 tygodni (85,6%). Odpowiedź ASAS40 stwierdzono u 74,5% z nich w 52 i 82,2% w 104 tygodniu, zaś BASDAI50 u, odpowiednio: 70,7 i 79,1%.

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 badania GO-RAISE można stwierdzić, iż golimumab jest względnie bezpieczną terapią, a najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były infekcje, przy czym żadna nie miała poważnego charakteru. Dla żadnego punktu końcowego z oceny bezpieczeństwa nie została osiągnięta istotność statystyczna. Należy jednak mieć na uwadze, iż badanie GO-RAISE nie było zaprojektowane pod ocenę bezpieczeństwa.

Także w długookresowej obserwacji (104 tygodnie), najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w trakcie terapii golimumabem były infekcje.

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 (*Oldfield 2009, Boyce 2010, Singh 2011, Machado 2013, Ubago 2011*) są spójne pomiędzy sobą i z wynikami analizy klinicznej wnioskodawcy. Stwierdza się obecność wysokiej jakości dowodów na skuteczność inhibitorów TNF-alfa, w tym golimumabu, w terapii ZZSK, nie wskazując jednocześnie przewagi któregoś z nich. Profil bezpieczeństwa GOL ocenia się korzystnie, podobnie jak innych leków biologicznych z tej grupy, choć zwraca się uwagę na ryzyko występowania infekcji w trakcie terapii, w tym gruźlicy.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W wyniku przeprowadzonego przez Wnioskodawcę przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych w bazach MEDLINE, Embase oraz The Cochrane Library dotyczących stosowania golimumabu w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa, odnaleziono 2 abstrakty konferencyjne (Farrel 2011, Muszbek 2010). W obu przedstawiono wyniki analizy efektywności kosztów względem standardowej terapii. 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 20. Opublikowane analizy ekonomiczne

| Badanie | Kraj/warunki | Porównania | Metodyka | Wyniki/Wnioski |
|---|-----------------|--|---|---|
| Farrell 2011 <u>Źródła finansowania:</u> bd | Wielka Brytania | Golimumab/ Adalimumab/ Etanercept vs leczenie standardowe: NLPZ, LMPCh, inhibitory COX-2, fizjoterapia | Analiza użyteczności kosztów. <u>Perspektywa:</u> bd <u>Źródło danych o skuteczności:</u> GO-RAISE <u>Źródła danych o użyteczności:</u> bd <u>Uwzględnione koszty:</u> bd <u>Źródła danych kosztowych:</u> piśmiennictwo, opinia ekspertów <u>Horyzont:</u> 20 lat <u>Dyskontowanie:</u> bd <u>Próg opłacalności:</u> £30 000 | ICER/QALY vs standardowe leczenie: Golimumab: £30 043 Adalimumab: £30 187 Etanercept: £30 810 |
| Muszbek 2010 <u>Źródła finansowania:</u> bd | Wielka Brytania | Golimumab vs terapia standardowa / inne inhibitory TNF- α | Analiza użyteczności kosztów. <u>Perspektywa:</u> płatnika publicznego. <u>Źródło danych o skuteczności:</u> bd <u>Źródła danych o użyteczności:</u> bd <u>Uwzględnione koszty:</u> bezpośrednie koszty medyczne <u>Źródła danych kosztowych:</u> bd <u>Horyzont:</u> 20 lat <u>Dyskontowanie:</u> 3,5% dla kosztów i efektów <u>Próg opłacalności:</u> £30 000 | Wszystkie inhibitory TNF były lepsze od leczenia standardowego oraz porównywalne względem siebie w odpowiedzi BASDAI. ICER/QALY dla golimumabu w stosunku do standardowego leczenia wyniósł £15 353. W porównaniu do etanerceptu i adalimumabu, golimumab generowane nieznacznie więcej QALY przy nieznacznie większych kosztach. |

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wnioskodawcy było porównanie [REDAKTOWANE] golimumabu, [REDAKTOWANE] w terapii dorosłych chorych z rozpoznaniem ciężkiej, czynnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o wyniki analizy porównawczej efektywności klinicznej golimumabu, [REDAKTOWANE] w terapii ZZSK. [REDAKTOWANE]

Porównywane interwencje

W analizie ekonomicznej porównano opłacalność stosowania golimumabu w dawce 50 mg podawanego podskórnie co miesiąc z [REDAKTOWANE]

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Wnioskodawca założył, iż analiza z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta) jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego ze

względu na realizację świadczenia w ramach programu lekowego oraz związany z tym brak współpłacenia pacjenta za otrzymywane świadczenie. Perspektywa obejmuje jednego modelowego pacjenta.

Horyzont czasowy

[REDAKTOWANE]

Dyskontowanie

[REDAKTOWANE]

Koszty

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z:

- zakupem leków (golimumab, [REDAKTOWANE]),
- podaniem leków,
- kwalifikacją do programu lekowego,
- monitorowaniem leczenia w programie lekowym.

Ze względu na porównywalny do placebo profil bezpieczeństwa terapii inhibitorami TNF-alfa, nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych.

Tabela 21. Koszty uwzględnione w AE wnioskodawcy

| Parametr | | Wartość | Źródło | Uwagi |
|--------------------------|---------------|---------------|-------------------------|---|
| Koszt leków /dawkę (CHB) | GOL | [REDAKTOWANE] | propozycja wnioskodawcy | z uwzględnieniem marży hurtowej obowiązującej od 2014 roku tj. 5% |
| | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| Koszt podania leku | | 104,00 | Zarządzenie Prezesa NFZ | przy założeniu, że 1 punkt = 52 PLN |
| Koszt monitorowania | | 748,80 | Zarządzenie Prezesa NFZ | przy założeniu, że 1 punkt = 52 PLN |
| Koszt kwalifikacji do PL | | 325,00 | Zarządzenie Prezesa NFZ | przy założeniu, że 1 punkt = 52 PLN |

Model

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Tabela 22. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

| Parametr | Wartość | Źródło |
|---|---------------|---------------|
| Parametry dotyczące efektów zdrowotnych | | |
| prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu jego nieskuteczności (brak odpowiedzi BASDAI50) w 12-14 tygodniu od rozpoczęcia terapii | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |
| prawdopodobieństwo przerwania leczenia z innych przyczyn (działania niepożądane, nietolerancja) | [REDAKTOWANE] | [REDAKTOWANE] |

| | | |
|--|--|--|
| | | |
| prawdopodobieństwo zgonu | | |
| Parametry dotyczące zużycia zasobów | | |
| Golimumab | 12 dawek rocznie | 50 mg co miesiąc na podstawie ChPL |
| | | |
| | | |
| Koszt podania leku | rozliczany dla każdej dawki leku podanej w trybie ambulatoryjnym () | Zarządzenie Prezesa NFZ |
| Koszt monitorowania | ryczałt roczny | Zarządzenie Prezesa NFZ |
| Koszt kwalifikacji do PL | jednorazowo | Zarządzenie Prezesa NFZ |
| Inne | | |
| Wiek pacjenta | 40 lat (30; 50) | Wartości zbliżone do obserwowanych w badaniach klinicznych |
| Stosunek mężczyźni : kobiety | 3 : 1 | Wskaźniki epidemiologiczne rozpowszechnienia |

Analiza wrażliwości

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono jednokierunkową i wielokierunkową analizę wrażliwości.

W analizie jednokierunkowej testowano następujące zmienne:

- Średni wiek pacjentów włączanych do programu (zakres zmienności zbliżony do rozkładu wieku w populacji zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie RCT):
 - Scenariusz A1 – 30 lat,
 - Scenariusz A2 – 50 lat.
- Odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie po 3 miesiącach terapii z powodu braku skuteczności:
 - Scenariusz B1 – 44,1% pacjentów przerywa leczenie z powodu braku odpowiedzi na leczenie,
 - Scenariusz B2 – 61,4% pacjentów przerywa leczenie z powodu braku odpowiedzi na leczenie.
- Odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie po 6 miesiącach terapii z powodu uzyskania remisji:
 - Scenariusz C1 – 31,3% pacjentów przerywa leczenie z powodu uzyskania remisji,
 - Scenariusz C2 – 13,1% pacjentów przerywa leczenie z powodu uzyskania remisji,
 - Scenariusz C3 – 0,0% pacjentów przerywa leczenie z powodu uzyskania remisji (lub żaden pacjent nie uzyskuje remisji).
- Prawdopodobieństwo zgonu w populacji z ZZSK:
 - Scenariusz D – ryzyko zgonu w populacji z ZZSK takie samo jak w populacji ogólnej.
- Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu innych przyczyn niż brak odpowiedzi lub remisja choroby:
 - Scenariusz E1 – 7% pacjentów przerywa rocznie leczenie,
 - Scenariusz E2 – 24% pacjentów przerywa rocznie leczenie,
 - Scenariusz F

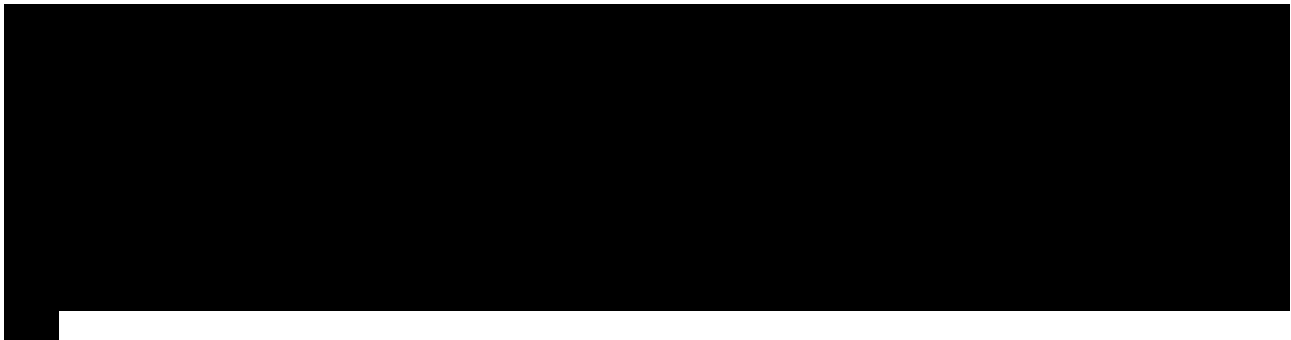
W oparciu o wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości zdefiniowano scenariusze minimalny i maksymalny wielokierunkowej analizy wrażliwości. Odpowiadają one minimalnym i maksymalnym wartościom zmiennych testowanych w analizie jednokierunkowej.

Tabela 23. Założenia wielokierunkowej analizy wrażliwości w AE wnioskodawcy

| Testowana zmienna | Scenariusz najbardziej prawdopodobny | Scenariusz minimalny | Scenariusz maksymalny |
|--|--------------------------------------|----------------------|-----------------------|
| Średni wiek pacjentów włączanych do programu | ■ | ■ | ■ |

| | | | |
|--|---|---|---|
| Odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie po 3 miesiącach terapii z powodu braku skuteczności | ■ | ■ | ■ |
| Odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie po 6 miesiącach terapii z powodu uzyskania remisji | ■ | ■ | ■ |
| Prawdopodobieństwo zgonu w populacji z ZZSK | ■ | ■ | ■ |
| Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu innych przyczyn niż brak odpowiedzi lub remisja choroby | ■ | ■ | ■ |
| Cena zbytu netto | ■ | ■ | ■ |

Ograniczenia według wnioskodawcy



4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 24. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

| Parametr* | Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy) | Komentarz oceniającego |
|---|--------------------------------------|---|
| Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)? | TAK | |
| Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji? | TAK | |
| Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów? | TAK | |
| Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | |
| Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem? | TAK | |
| Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem? | TAK | |
| Czy przyjęto właściwą technikę analityczną? | TAK | |
| Czy określono perspektywę analizy? | TAK | |
| Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego? | TAK | <p>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.</p> <p>Należy jednak mieć na uwadze, że choroby reumatologiczne, upośledzające sprawność chorego,</p> |

| | | |
|---|-----|---|
| | | zawsze wiążą się z wysokimi kosztami pośrednimi ponoszonymi przez pacjenta, a także społeczeństwo. |
| Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej? | TAK | |
| Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)? | NIE | Analizę [REDAKTOWANE] bez podania uzasadnienia. Wydaje się jednak, iż przy przyjętych w analizie założeniach, [REDAKTOWANE] horyzont jest wystarczający do wykazania różnic w kosztach terapii lekiem wnioskowanym i komparatorami, które wynikają z ceny leku i częstotliwości jego podawania. |
| Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy? | nd | |
| Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów? | TAK | |
| Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony? | nd | |
| Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia? | nd | |
| Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?* | TAK | |

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

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

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Analizując opublikowane analizy ekonomiczne oraz rekomendacje refundacyjne zagranicznych instytucji HTA, można zauważyć dwojakié podejście w ocenie efektywności kosztowej golimumabu: część dokumentów opiera się na analizie użyteczności kosztów, w której szacowano ICUR dla GOL /in. leki biologiczne vs terapia standardowa (NICE, PTAC, SMC, Farrel 2011, Muszbek 2010), inne na analizie minimalizacji kosztów (PBAC, CADATH). Obydwie strategie były akceptowane i wiązały się z pozytywnymi wnioskami dla GOL i decyzjami o finansowaniu technologii. W polskich warunkach, wydaje się, że lepszym rozwiązaniem, ze względu na zachodzenie okoliczności art. 13 ust. 3 (brak RCT dowodzących wyższości leku nas technologiami medycznymi, refundowanymi w danym wskazaniu), byłoby zastosowanie analizy użyteczności kosztów. [REDAKTOWANE] analizę CMA, czytając literalnie Wytoczne HTA Agencji, dopuszcza się w przypadku, kiedy „wiarygodne dowody naukowe potwierdzają, że wyniki zdrowotne [...] są równe”, [REDAKTOWANE]

W ramach procesu analitycznego w Agencji oceniono prawidłowość konstrukcji zastosowanego w [REDAKTOWANE] modelu i dokonano wewnętrznej walidacji modelu poprzez: sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy, sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym, sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych są zgodne z deklarowanymi. Konstrukcję modelu oraz większość założeń uznano za prawidłowe a dane wejściowe za zgodne ze stanem faktycznym i aktualne w momencie tworzenia analizy weryfikacyjnej. Za nieprawidłowe uznano jednak założenia dotyczące momentu oceny odpowiedzi na leczenie i remisji w przypadku [REDAKTOWANE]

Zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego, ocena odpowiedzi na leczenie GOL została ustalona w modelu wnioskodawcy na 12 tygodni, tj. przed 4 dawką. Analogicznie zatem, ocena odpowiedzi na leczenie [REDAKTOWANE] powinna mieć miejsce przed, odpowiednio: [REDAKTOWANE] dawką. [REDAKTOWANE] co miało wpływ na zwiększenie średnich rocznych kosztów [REDAKTOWANE]

Podobnie, w przypadku momentu oceny wystąpienia niskiej aktywności choroby uprawniającej do przerwania leczenia, dla golimumabu przyjęto 24 tygodni, tj. przed 7 dawką, zaś dla [REDAKTOWANE] przed,

odpowiednio: [redacted] zamiast: [redacted]. Zabiegi te również miały wpływ na zwiększenie średnich rocznych kosztów stosowania komparatorów.

Należy również zwrócić uwagę, iż nie przewidziano w modelu cykliczności dokonywanych ocen skuteczności leczenia, które zgodnie z zapisami programu lekowego dokonywane są co 12 tygodni. Można jednak przyjąć, iż, przy założeniu [redacted] jest to podejście konserwatywne, gdyż zawiąza roczne koszty wszystkich leków poprzez założenie kontynuowania terapii niezależnie od efektów.

W kontekście analizy wrażliwości, należy uznać, iż pominięto testowanie parametru, który istotnie wpływa na wyniki końcowe analizy, tj. sposób dawkowania golimumabu. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla 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. Biorąc jednak pod uwagę badanie rejestracyjne GO-RAISE, w którym GOL podawano co 4 tygodnie, roczna liczba dawek wyniesie 13, co zwiększy roczne koszty stosowania golimumabu i zmieni wnioskowanie z analizy.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Oszacowane przez wnioskodawcę [redacted]

Tabela 25. Zestawienie kosztów dla porównania GOL z [redacted]

| Kategoria kosztów | Golimumab | [redacted] | [redacted] |
|----------------------|------------|------------|------------|
| Koszt leku | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| Koszt podania | 652,21 | [redacted] | [redacted] |
| Koszt monitorowania | 748,80 | [redacted] | [redacted] |
| Koszt kwalifikacji | 325,00 | [redacted] | [redacted] |
| Koszty łączne | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

W związku ze zidentyfikowanymi nieprawidłowościami w założeniach analizy, przeprowadzono obliczenia własne, których wyniki nieznacznie się różnią od prezentowanych powyżej, nie zmienia się jednak wnioskowanie.

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[redacted]

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

Wnioskodawca oszacował współczynniki CUR dla GOL oraz [redacted] horyzoncie czasowym, przy założeniu, że [redacted], co uzasadnia wynikami przeglądu systematycznego oraz spójnością z przeprowadzoną analizą minimalizacji kosztów. W związku z powyższym wartości CURów zależą jedynie o kosztów terapii.

W kalkulacji QALY posłużono się wynikami badania GO-RAISE (GOL vs PLC): wartością wyjściową i zmianą po 24 tygodniach wyniku BASFI i BASDAI, na podstawie których ustalono zmianę wartości użyteczności. Metoda oszacowania QALY nie została wystarczająco dobrze opisana (m.in.: brak jest przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności, wykorzystuje się nieopisane parametry), jest niejasna i w związku z tym mało wiarygodna. Autorzy powołują się na algorytm do oszacowania użyteczności na podstawie wskaźników BASDAI i BASFI, [redacted], ale w rzeczywistości cytowana publikacja ([redacted] nie zawiera żadnego algorytmu, a ten odnaleziony w raporcie ERG dla golimumabu

w ramach programu lekowego: „Leczenie golimumabem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią ZZSK”

(Riemsma 2011) nie jest tym samym, co użyty w kalkulatorze dostarczony przez wnioskodawcę. Wykorzystany przez wnioskodawcę algorytm odnaleziono ostatecznie w publikacji McLeod 2007; został on zastosowany w analizie ekonomicznej przygotowanej przez Wyeth dla etanerceptu w ZZSK. Autorzy pracy McLeod 2007 uznali jednak, że bardziej odpowiedni jest algorytm zaproponowany przez Schering-Plough dla infliksimabu, który został później wykorzystany w raporcie ERG dla golimumabu, uwzględniający oprócz wskaźników BASDAI i BASFI, także wiek i płeć. Poza tym, wydaje się, iż w przypadku szacowania poszczególnych współczynników koszt-efektywność, należałoby wykorzystać wyniki zdrowotne pochodzące z badań dla danego leku, które, mimo braku istotności statystycznej, są od siebie różne.

W szacunkach kosztów przyjęto założenie, że przez cały przyjęty okres [REDAKT] pacjenci otrzymują leczenie biologiczne; nie wykorzystano wyników modelowania kosztów terapii z analizy [REDAKT], które uwzględniały wcześniejsze zakończenie leczenia z różnych przyczyn. Zważywszy jednak na przyjęte [REDAKT] założenia zakończenia terapii dla wszystkich leków, nie miało to wpływu na porównanie technologii względem siebie nawzajem. Odnosząc jednak wartości CURów do progu opłacalności, należy mieć na uwadze, iż współczynniki te w rzeczywistości mogą być niższe.

Tabela 26. Oszacowania CERów w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, dla horyzontu [REDAKT]

| Lek | Koszty | | QALY | CER |
|----------|----------|------------|----------|----------|
| | Łącznie | Koszt leku | | |
| GOL | [REDAKT] | [REDAKT] | [REDAKT] | [REDAKT] |
| [REDAKT] | [REDAKT] | [REDAKT] | [REDAKT] | [REDAKT] |
| [REDAKT] | [REDAKT] | [REDAKT] | [REDAKT] | [REDAKT] |

Ponieważ najniższy CER uzyskano dla golimumabu, nie szacowano ceny progowej leku względem CERów dla komparatorów.

Z uwagi na fakt, iż podważono pewne założenia do kalkulacji kosztów w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, których korekta zmienia nieco wyniki, powyższe oszacowania również mają ograniczoną wiarygodność.

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Zarówno jedno, jak i wielokierunkowa analiza wrażliwości wnioskodawcy wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, terapia ZZSK golimumabem [REDAKT]. Analiza ta jednak nie testowała takiego parametru jak liczba dawek GOL w roku, który istotnie wpływa na wyniki [REDAKT] i wnioskowanie. Testowanie tego parametru przeprowadzono w ramach obliczeń własnych Agencji (rozdział 4.5.4).

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

W związku z uwagami do założeń modelu dotyczących momentu oceny odpowiedzi na leczenie, które opisano rozdziale 4.4, zdecydowano się wykonać obliczenia własne, korzystając z modelu wnioskodawcy, po wprowadzeniu skorygowanych wartości wejściowych.

Tabela 27. Parametry AE wnioskodawcy zmienione w obliczeniach własnych Agencji.

| Parametr | Golimumab | | [REDAKT] | | [REDAKT] | |
|--|-----------|-------|----------|----------|----------|----------|
| | Było: | Jest: | [REDAKT] | [REDAKT] | [REDAKT] | [REDAKT] |
| Przed którą dawką następuje ocena odpowiedzi | 4 | 4 | [REDAKT] | [REDAKT] | [REDAKT] | [REDAKT] |
| Przed którą dawką następuje ocena remisji | 7 | 7 | [REDAKT] | [REDAKT] | [REDAKT] | [REDAKT] |

Zmiana powyższych parametrów skutkuje niewielką zmianą wyników i nie wpływa na wnioskowanie.

Tabela 28. Wyniki [REDAKT] na podstawie obliczeń własnych Agencji

| Kategoria kosztów | GOL | [REDAKT] | [REDAKT] |
|-------------------|----------|----------|----------|
| Koszty leków | [REDAKT] | [REDAKT] | [REDAKT] |

w ramach programu lekowego: „Leczenie golimumabem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią ZZSK”

| | | | |
|------------------------|------|------|------|
| Koszty podania leków | ████ | ████ | ████ |
| Koszty monitorowania | ████ | ████ | ████ |
| Koszty włączenia do PL | ████ | ████ | ████ |
| Koszty łączne | ████ | ████ | ████ |

Ze względu na ograniczenia czasowe, nie przeprowadzono obliczeń własnych w zakresie CURów.

Zdecydowano również o przeprowadzeniu dodatkowego wariantu analizy wrażliwości, w którym testowano wpływ innego sposobu dawkowania golimumabu z rejestracyjnego badania GO-RAISE na wyniki końcowe analizy, tj. co 4 tygodnie. Zastosowano jednocześnie opisane powyżej korekty momentu oceny odpowiedzi na leczenie.

Tabela 29. Parametry AE wnioskodawcy zmienione w obliczeniach własnych Agencji w ramach dodatkowego wariantu analizy wrażliwości.

| Parametr | Golimumab | | ████ | | ████ | |
|--|-----------|-------|------|------|------|------|
| | Było: | Jest: | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Liczba dawek w roku | 12 | 13 | █ | █ | █ | █ |
| Przed którą dawką następuje ocena odpowiedzi | 4 | 4 | █ | █ | █ | █ |
| Przed którą dawką następuje ocena remisji | 7 | 7 | █ | █ | █ | █ |

Zmiana powyższych parametrów skutkuje zmianą wnioskowania na podstawie otrzymanych wyników:

Tabela 30. Wyniki █████ na podstawie obliczeń własnych Agencji

| Kategoria kosztów | GOL | ████ | ████ |
|------------------------|------|------|------|
| Koszty leków | ████ | ████ | ████ |
| Koszty podania leków | ████ | ████ | ████ |
| Koszty monitorowania | ████ | ████ | ████ |
| Koszty włączenia do PL | ████ | ████ | ████ |
| Koszty łączne | ████ | ████ | ████ |

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Przedmiotem analizy wnioskodawcy było porównanie █████ golimumabu, █████ w terapii dorosłych chorych z rozpoznaniem ciężkiej, czynnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

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 rejestracyjnym GO-RAISE, istotnie wpływa na wyniki analizy ekonomicznej i zmienia wnioskowanie na niekorzyść golimumabu.

Z odnalezionych abstraktów konferencyjnych dotyczących opłacalności stosowania inhibitorów TNF-alfa, w tym GOL w terapii ZZSK, wynika, iż GOL, [REDAKTOWANE], charakteryzują się zbliżoną efektywnością kosztową.

[REDAKTOWANE]

Niemniej jednak, z punktu widzenia pacjenta, jest terapią najwygodniejszą, gdyż stosowaną raz w miesiącu.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem niniejszej analizy jest ocena wpływu na system opieki zdrowotnej związanego z zastosowaniem golimumabu, ██████████ w terapii dorosłych chorych z rozpoznaniem ciężkiej, czynnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

Populacja i wielkość sprzedaży

Podstawą oszacowań w analizie były założenia dotyczące liczebności populacji docelowej.

W modelu analizy przyjęto założenie, że standardowy pacjent kwalifikowany do programu lekowego jest w wieku 40 lat (co uzasadniono średnim wartościami w zidentyfikowanych w przeglądzie systematycznym RCT). Przyjęto ponadto założenie, że 25% pacjentów stanowią kobiety, co odpowiada częstości występowania ZZSK w populacji ogólnej, tj. 1:3 odpowiednio dla kobiet i mężczyzn.

W analizie uwzględniono jedynie koszty związane z leczeniem pacjentów, którzy będą włączani do leczenia w horyzoncie objętym analizą, tj. nie analizowano kosztów leczenia pacjentów, którzy już obecnie są leczeni w ramach programu lekowego. Za uzasadnienie takiego podejścia analitycznego uznano fakt, że w przypadku ZZSK, program lekowy nie przewiduje zmiany leczenia inhibitorami TNF-alfa w przypadku braku skuteczności. W związku z powyższym analiza kosztów leczenia pacjentów inhibitorami TNF-alfa w okresie poprzedzającym horyzont analizy nie ma, wg wnioskodawcy, analitycznego sensu, ponieważ koszty terapii w scenariuszu istniejącym i w nowym byłyby identyczne w tej grupie pacjentów. Należy jednak mieć na uwadze, że PL dopuszcza zmianę leku biologicznego w momencie stwierdzenia nadwrażliwości, działań niepożądanych czy przeciwwskazań, co uwzględniono w odniesieniu do pacjentów włączanych w horyzoncie analizy, pominięto zaś w przypadku pacjentów włączonych wcześniej. Można przypuszczać, że przy szacowaniu wielkości populacji docelowej pominięto kilkoro pacjentów.

██████████
██████████
Szacunki dotyczące wielkości populacji docelowej, którzy kwalifikowaliby się do leczenia GOL z powodu ZZSK, oparto na danych z protokołów Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pochodzących z rocznego okresu (04.2012 – 05.2013)⁷. Na ich podstawie ustalono średni udział liczby pacjentów z ZZSK w ogólnej liczbie pacjentów objętych programami lekowymi w ch. reumatycznych (23,3%) 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 ZZSK. 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. Porównując jednak uzyskane wyniki do danych pochodzących z NFZ na dzień 20.06.2013 r. można stwierdzić, że nie różnią się one istotnie (1028 na maj 2013, wg wnioskodawcy, vs 1095 na koniec czerwca wg NFZ).

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 ZZSK, na poszczególnych posiedzeniach Zespołu, nowych pacjentów oraz zmieniających terapię ██████████

██████████ Nie przewidziano, by GOL bezpośrednio przejmował udziały IFX, aczkolwiek przyjęto założenie, że rynek IFX kurczy się na rzecz wszystkich pozostałych terapii biologicznych.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego.

⁷ <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=18&artnr=4477>

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont obserwacji, obejmujący lata 2014 i 2015 (104 tygodnie).

Kluczowe założenia

W scenariuszu obecnym przedstawiono koszty prowadzenia programów lekowych nieuwzględniające golimumabu.

W scenariuszu nowym uwzględniono również koszty wynikające z refundacji golimumabu.

Scenariusze zróżnicowano na warianty: podstawowy, minimalny i maksymalny, uwzględniając zmienność takich parametrów jak: parametry kliniczne (efekty zdrowotne), liczebność populacji docelowej oraz docelowy udział poszczególnych inhibitorów TNF w rynku.

Tabela 31. Założenia dla wariantów scenariuszy: podstawowego, minimalnego i maksymalnego

| Parametr | | Scenariusz minimalny | Scenariusz podstawowy | Scenariusz maksymalny | Uwagi |
|--|--|----------------------|-----------------------|-----------------------|---|
| efekty zdrowotne | prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu jego nieskuteczności (brak odpowiedzi BASDAI50) w 12-14 tygodniu od rozpoczęcia terapii, | 61,4% | 52,8% | 44,1% | |
| | prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby, | 31,3% | 20,8% | 0% | |
| | prawdopodobieństwo przerwania leczenia z innych przyczyn (działania niepożądane, nietolerancja), | 24% | 15% | 7% | |
| | prawdopodobieństwo zgonu | 1,5 | 1,5 | 1,0% | |
| populacja | wiek | 50 | 40 | 30 | |
| | miesięczna liczba włączanych do PL ZZSK lub zmieniających lek | 14 | 18 | 24,5 | - nie obejmuje pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w PL przed 2014 r. |
| udział inhibitorów TNF w rynku, w s. obecnym | GOL | 0% | | | - liniowa zmiana w ciągu 2 lat - komparatory: ADA i ETA dzielą się rynkiem poza IFX po połowie |
| | █ | █ | | | |
| | █ | █ | | | |
| | █ | █ | | | |
| udział inhibitorów TNF w rynku, w s. nowym | GOL | █ | █ | █ | - GOL przejmuje ty ko rynek ETA i ADA (już od początku) - całościowo: liniowa zmiana w ciągu 2 lat |
| | █ | █ | █ | █ | |
| | █ | █ | █ | █ | |
| | █ | █ | | | |

Koszty

Analizowano bezpośrednie koszty medyczne związane z:

- zakupem leków (golimumab, █),
- 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.

W analizie BIA wykorzystano koszty oszacowane w ramach █

Ograniczenia według wnioskodawcy

Do głównych ograniczeń analizy, wg wnioskodawcy, należy

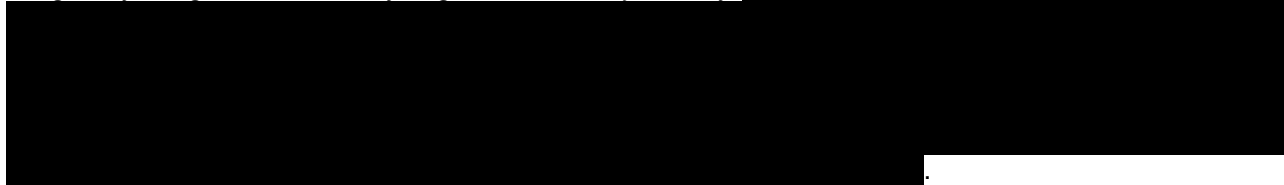
**5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy**

Tabela 32. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

| Parametr | Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy) | Komentarz oceniającego |
|---|--------------------------------------|---|
| Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione? | TAK | |
| Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku? | TAK | |
| Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym? | TAK | |
| Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione? | NIE | <p>Przyjęto założenie, że rynek IFX maleje, co oparto na danych aktualnie niedostępnych publicznie, na dodatek dotyczących RZS. Ponadto, według danych NFZ nie jest zgodne z prawdą, aby udział IFX w terapiach biologicznych w ZZSK malał, wręcz przeciwnie, choć rzeczywiście jest znacznie mniejszy niż w przypadku ETA i ADA.</p> <p>Założono, że rynek ADA i ETA jest równy, co też, według danych NFZ, nie jest zgodne z prawdą. Z zastosowaniem ETA jest leczonych niemal 2x więcej pacjentów niż ADA.</p> <p>Nie przewidziano ponadto możliwości przejęcia rynku IFX przez GOL.</p> |
| Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej? | TAK | |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ? | TAK | |
| Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji? | TAK | 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? | ? | <p>Na chwilę obecną wszystkie inhibitory TNF-alfa mają swoje oddzielne grupy limitowe; wnioskodawca analogicznie zakłada ustanowienie oddzielnej grupy limitowej dla golimumabu.</p> <p>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.</p> |

| | | |
|--|-----|---|
| Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów? | TAK | |
| Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia? | nd | |
| Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy? | TAK | |
| Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań? | NIE | Podobnie jak w AE, stwierdzono różnice w ustaleniu momentu oceny odpowiedzi na leczenie poszczególnymi lekami [redacted]. |

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Wnioskodawca nie przedstawił wprost liczebności poszczególnych populacji; zostały one sczytane przez analityka z modelu.

Wnioskodawca uznał, że populacja, u której może być stosowany wnioskowany lek jest równoważna populacji ze wskazaniem określonym we wniosku, z czym nie do końca można się zgodzić. Pomijając RZS i ŁZS, wskazanie rejestracyjne dla ZZSK jest jednak szersze niż wnioskowane: nie precyzuje niepowodzenia terapii konwencjonalnej, w przeciwieństwie do PL, w którym wyraźnie wskazuje się na nieskuteczność leczenia 2 lekami NLPZ, stosowanymi rozdzielnie, co najmniej 3 miesiące każdy. Zatem populacja zgodna z literalnym zapisem w ChPL, u której może być stosowany wnioskowany lek, będzie większa niż przedstawiona w poniższej tabeli wielkość liczby pacjentów objęta programem, spełniająca kryteria włączenia do PL.

Oszacowana w oparciu o logiczne i prawidłowe założenia liczba pacjentów rozpoczynających lub zmieniających terapię w ramach PL ZZSK, wydaje się jednak zaniżona w kontekście danych NFZ, według których w 2011 roku zakwalifikowano łącznie 327 nowych pacjentów, w 2012 zaś 372. Wobec powyższego zaniżona też jest liczba pacjentów, którzy będą leczeni z zastosowaniem golimumabu. Przy założeniu jednak niższych kosztów terapii GOL, większa liczba pacjentów podejmujących lub przechodzących na tę terapię, oznacza większe oszczędności dla płatnika publicznego.

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

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

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

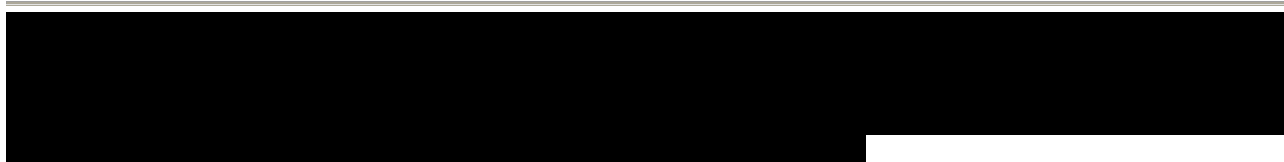


Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący (PLN) – wariant podstawowy

| Kategoria kosztów | GOL | | █ | | █ | |
|--|----------|----------|------|------|------|------|
| | 2014 | 2015 | 2014 | 2015 | 2014 | 2015 |
| Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych | | | | | | |
| Koszt leku | 0 | 0 | █ | █ | █ | █ |
| Koszt podania | 0 | 0 | █ | █ | █ | █ |
| Koszt monitorowania | 0 | 0 | █ | █ | █ | █ |
| Koszt kwalifikacji | 0 | 0 | █ | █ | █ | █ |
| ŁĄCZNIE | 0 | 0 | █ | █ | █ | █ |

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy – wariant podstawowy

| Kategoria kosztów | GOL | | █ | | █ | |
|--|------|------|------|------|------|------|
| | 2014 | 2015 | 2014 | 2015 | 2014 | 2015 |
| Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych | | | | | | |
| Koszt leku | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| Koszt podania | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| Koszt monitorowania | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| Koszt kwalifikacji | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| ŁĄCZNIE | █ | █ | █ | █ | █ | █ |

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy

| WARIANT PODSTAWOWY | Kategoria kosztów | GOL | | █ | | █ | |
|--|----------------------|------|------|------|------|------|------|
| | | 2014 | 2015 | 2014 | 2015 | 2014 | 2015 |
| Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych | | | | | | | |
| | Koszt leku | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| | Koszt podania | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| | Koszt monitorowania | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| | Koszt kwalif kacji | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| | ŁĄCZNIE | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| | Wynik BIA dla 1 roku | | | █ | | | |
| | Wynik BIA dla 2 roku | | | █ | | | |

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne

| W. MINIMALNY | Kategoria kosztów | GOL | | █ | | █ | |
|--|----------------------|------|------|------|------|------|------|
| | | 2014 | 2015 | 2014 | 2015 | 2014 | 2015 |
| Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych | | | | | | | |
| | Koszt leku | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| | Koszt podania | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| | Koszt monitorowania | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| | Koszt kwalifikacji | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| | ŁĄCZNIE | █ | █ | █ | █ | █ | █ |
| | Wynik BIA dla 1 roku | | | █ | | | |

| | | | | | | |
|----------------------|---|------------|------------|------------|------------|------------|
| | Wynik BIA dla 2 roku | ██████████ | | | | |
| W. MAKSYMALNY | Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych | | | | | |
| | Koszt leku | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| | Koszt podania | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| | Koszt monitorowania | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| | Koszt kwalifikacji | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| | ŁĄCZNIE | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ | ██████████ |
| | Wynik BIA dla 1 roku | ██████████ | | | | |
| Wynik BIA dla 2 roku | ██████████ | | | | | |

Ponieważ w analizie wpływu na budżet wykorzystano koszty skalkulowane w analizie ██████████, pojawiają się podobne nieścisłości co do momentu oceny odpowiedzi na leczenie. W rozdziale 5.3.2 przedstawiono wyniki inkrementalne BIA po korekcie tych danych wejściowych do modelu.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W analizie wpływu na budżet wykorzystano koszty skalkulowane w analizie ██████████, w której stwierdzono nieścisłości co do momentu oceny odpowiedzi na leczenie. Analogicznie więc, dokonano korekty danych wejściowych do modelu. Zabieg ten spowodował ██████████, ale nie zmienił wniosku.

Tabela 38. Wyniki inkrementalne BIA po korekcie

| Koszty inkrementalne | Rok | |
|----------------------|------------|------------|
| | 2014 | 2015 |
| Podstawowy | ██████████ | ██████████ |
| Minimalny | ██████████ | ██████████ |
| Maksymalny | ██████████ | ██████████ |

W przypadku uwzględnienia dodatkowo, dawkowania GOL zgodnego z badaniem GO-RAISE, wnioskowanie się zmienia: objęcie refundacją GOL wiąże się z ██████████. Przy wątpliwościach co do niedoszacowania wielkości populacji docelowej, może się okazać, że ██████████ te będą jeszcze większe.

Tabela 39. Wyniki inkrementalne BIA po korekcie i z dodatkową dawką GOL/rok

| Koszty inkrementalne | Rok | |
|----------------------|------------|------------|
| | 2014 | 2015 |
| Podstawowy | ██████████ | ██████████ |
| Minimalny | ██████████ | ██████████ |
| Maksymalny | ██████████ | ██████████ |

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy wnioskodawcy była ocena wpływu na system opieki zdrowotnej związanego z zastosowaniem golimumabu, ██████████ 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 golimumabu ██████████ w ramach programu lekowego, w osobnej grupie limitowej, z 0% odpłatnością dla pacjenta.

w ramach programu lekowego: „Leczenie golimumabem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią ZZSK”

W analizie wykorzystano koszty oszacowane w ramach [REDAKTOWANO]: 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. [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] Wydaje się, że wartości te mogą być zaniżone o co najmniej kilkunastu pacjentów.

W każdym analizowanym wariancie objęcie refundacją ocenianego leku spowoduje [REDAKTOWANO] podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. [REDAKTOWANO]

Podobnie jak w przypadku analizy ekonomicznej, uwzględnienie w modelu dawkowania zgodnego z badaniem GO-RAISE, istotnie wpływa na wyniki analizy wpływu na budżet i zmienia wnioskowanie na niekorzyść golimumabu: [REDAKTOWANO]

Przy wątpliwościach co do niedoszacowania wielkości populacji docelowej, może się okazać, że [REDAKTOWANO] te będą jeszcze większe.




6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDACTED]

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

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

Tabela 40. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania golimumabu w ZZSK.

| Ekspert | Uwagi do zapisów programu lekowego |
|---|---|
|  | <ul style="list-style-type: none"> 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). Kryteria kwalifikacji oprate o rozpoznanie choroby na podstawie tzw. Kryteriów Nowojorskich opóźniają o kilka lat możliwość refundowanego leczenia biologicznego chorych. W przyszłości należy uwzględnić możliwość oceny obrazowej techniką MRI zapalenia np. stawów krzyżowo – biodrowych zanim wystąpią zmiany charakterystyczne w klasycznych zdjęciach rtg – co jest wymagane w kryteriach nowojorskich (van der Heijde i wsp. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. Ann. Rheum. Dis. 2011.70, 905 -908). Od kilku lat wprowadza się nową klasyfikację i pojęcie „non –radiographic axial spondyloarthritis” (potwierdzenie zmian zapalnych MRI nie rtg) i w tej grupie chorych wykazano skuteczność terapii anty TNF (np. badania ABILITY-1, ESTHER trial). Kwalifikacja do programu wymaga udokumentowania ciężkiej postaci choroby dwukrotnie w odstępie 3 miesięcy, do tego u chorego należy wykazać niezadowalającą odpowiedź na co najmniej dwa tradycyjnie stosowane NLPZ stosowane przez co najmniej 3 miesiące każdy (niepodawane w tym samym czasie), czyli łącznie 6 miesięcy; tak długi czas próby leczenia NLPZ jest nieuzasadniony i niepotrzebnie naraża chorego na cierpienie. W zakresie „wyłączenia z leczenia lub przeciwwskazań” program wymienia czynne zapalenie wątroby typu B, nie wspomina o czynnym zapaleniu typu C. Program nie opisuje wyraźnie i jednoznacznie zasad postępowania terapeutycznego po uzyskaniu i w czasie trwania niskiej aktywności choroby lub remisji. Z zapisu w programie wynika, że prawdopodobnie o ew. zmianach preparatu anty-TNF na inny decyduje Zespół Koordynacyjny, ale procedura ta powinna być szczegółowo opisana. |
|  | <p>Program lekowy jest prawie identyczny z obowiązującym dla innych inhibitorów TNF. Nie ma w nim opcji zamiany inhibitora TNF po jego nieskuteczności a taka opcja jest w rekomendacjach EULAR. Często jest konieczna klinicznie.</p> |
|  | <ul style="list-style-type: none"> W kryteriach włączenia do programu lekowego łączny czas stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych powinien wynosić w sumie 4 tygodnie, a więc po 2 tygodnie na każdy lek, co jest zgodne z zaleceniami europejskimi i cechami farmakologicznymi tych leków w ocenie ich skuteczności (są to leki, których efekt terapeutyczny jest szybki, a więc po 2 tygodniach można ocenić czy dany lek jest skuteczny czy nie), a nie łącznie 6 miesięcy tzn. po 3 miesiące na każdy lek. Przy braku skuteczności nie ma możliwości zmiany terapii jednym lekiem anty TNF-alfa na drugi, co zamyka możliwość skutecznego leczenia pacjenta. |

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca nie przedłożył analizy racjonalizacyjnej.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Nie odnaleziono.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych dla golimumabu w ZZSK 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) oraz HAS (Haute Autorité de Santé) i innych.

Tabela 41. Rekomendacje refundacyjne

| Autorzy rekomendacji | Przedmiot rekomendacji | Treść rekomendacji/Uzasadnienie |
|---|---|---|
| HAS 2012 | Opinia Rady Przejrzystości w sprawie refundacji produktu Simponi (golimumab) we wskazaniu m.in. ZZSK. | <u>Zalecenia:</u> Rada przejrzystości rekomenduje refundację golimumabu u pacjentów z ZZSK, którzy nie odpowiedzieli na zastosowane terapie konwencjonalne. Zalecany poziom refundacji: 65% <u>Uzasadnienie:</u> W badaniach Simponi było dominujące w stosunku do placebo. Brak badań porównujących golimumab z innymi lekami z grupy anty-TNF. Stosunek skuteczności do działań niepożądanych jest wysoki. |
| Ministry of Health and Long-Term Care, Comitee do Evaluate Drugs 2011 | Golimumab w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa | <u>Zalecenia:</u> 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. <u>Uzasadnienie:</u> 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 anty-TNF i sugerowane oszczędności kosztów prawdopodobnie nie byłyby zrealizowane. Brak szerszego uzasadnienia opinii EO. |
| NICE 2011 | Golimumab w leczeniu ciężkiego, aktywnego zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych | <u>Zalecenia:</u> Golimumab jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w leczeniu ciężkiego, aktywnego ZZSK u dorosłych, jeśli: – jest stosowany zgodnie z wytycznymi dla adalimumabu i etanerceptu: „Adalimumab, etanercept and infliximab for ankylosing spondylitis”; – cena golimumabu 100 mg będzie taka sama jak golimumabu 50 mg. <u>Uzasadnienie:</u> Skuteczność i efektywność kosztowa jest zbliżona do innych inhibitorów TNF rekomendowanych przez NICE. |
| CADTH 2010 | Golimumab w leczeniu aktywnego zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa | <u>Zalecenia:</u> CEDAC (The Canadian Expert Drug Advisory Committee) rekomenduje finansowanie golimumabu w podobny sposób do innych inhibitorów TNF stosowanych w aktywnym ZZSK. 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 z aktywnym ZZSK osiągających ASAS 20, ASAS 40, ASAS 5/6 i częściową remisję ASAS, jak również innych punktach mierzące poprawę w objawach ZZSK. Zaobserwowano również istotną statystycznie i klinicznie poprawę w składowych SF-36 dla golimumabu 50 mg w porównaniu z placebo Ponadto roczny koszt golimumabu jest mniejszy niż koszt innych inhibitorów TNF alfa stosowanych w leczeniu ZZSK, gdy golimumab jest podawany 12 razy w roku. |
| PBAC 2010 | Golimumab w leczeniu aktywnego zesztywniającego zapalenia stawów | <u>Zalecenia:</u> PBAC rekomenduje finansowanie golimumabu w leczeniu aktywnego ZZSK z takimi samymi ograniczeniami jak dla innych biologicznych LMPCh. <u>Uzasadnienie:</u> |

w ramach programu lekowego: „Leczenie golimumabem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią ZZSK”

| | | |
|------------------|--|--|
| | kręgosłupa u dorosłych | Nie wykazano istotnych różnic w efektach klinicznych w porównaniu z etanerceptem, adalimumabem, infliximabem. Decyzję podjęto na podstawie analizy minimalizacji kosztów w porównaniu z etanerceptem. |
| PTAC 2010 | Golimumab jako II linia leczenia m.in. ZZSK | Zalecenia: PTAC rekomenduje brak finansowania golimumabu u pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie adalimumabem. Uzasadnienie: Brak wystarczających dowodów na skuteczność golimumabu w II linii leczenia pacjentów z ZZSK. |
| SMC 2011 | Golimumab w leczeniu ciężkiego, aktywnego zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na terapię konwencjonalną | Zalecenia: SMC rekomenduje finansowanie golimumabu w danym wskazaniu. Stosowanie leku jest ograniczone zgodnie z wytycznymi British Society for Rheumatology dotyczącymi inhibitorów TNF α u dorosłych z ZZSK. SMC ogranicza również stosowanie golimumabu do dawki 50 mg. Uzasadnienie: Na podstawie porównania pośredniego można wnioskować, że golimumab wykazuje podobną skuteczność do dwóch pozostałych inhibitorów TNF α stosowanych w leczeniu ZZSK. Przedstawiono analizę ekonomiczną jedynie dla dawki 50 mg, nie dla 100 mg. |

Odnaleziono 7 rekomendacji dla ocenianej technologii. Spośród odnalezionych rekomendacji tylko jedna, PTAC, nie zaleca refundacji golimumabu jako II linii leczenia pacjentów z ZZSK, po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego. The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health oraz The Scottish Medicines Consortium zwracają uwagę, że finansowaniem powinna być objęta jedynie dawka 50 mg raz w miesiącu. Ponadto najczęściej zalecane jest refundacja golimumabu na takim samym poziomie jak inne leki z grupy inhibitorów TNF α .

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 42. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące golimumabu w ZZSK - podsumowanie

| | Kraj / region | Organizacja (skrót), rok | Rekomendacja | | | Uwagi |
|----------------------------------|------------------------|--|--------------|----------------------------|-----------|--|
| | | | Pozytywna | Pozytywna z ograniczeniami | Negatywna | |
| Rekomendacje kliniczne | bd | bd | bd | bd | bd | bd |
| Rekomendacje refundacyjne | Francja | HAS 2012 | + | | | Zalecany poziom refundacji: 65% |
| | Kanada | Ministry of Health and Long-Term Care, Comitee do Evaluate Drugs 2011 | + | | | |
| | Wielka Brytania | NICE 2011 | | + | | Warunek: cena golimumabu 100 mg będzie taka sama jak golimumabu 50 mg. |
| | Kanada | CADTH 2010 | + | | | 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. |
| | Australia | PBAC 2010 | + | | | |
| | Nowa Zelandia | PTAC 2010 | | | + | |
| | Szkocja | SMC 2011 | | + | | SMC ogranicza również stosowanie golimumabu do dawki 50 mg. |

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 43. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

| Kraj | Refundacja (tak/nie) | Poziom refundacji (%) | Warunki refundacji (ograniczenia) | Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie) |
|----------------|----------------------|-----------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| Austria | tak | ■ | ■ | ■ |
| Belgia | tak | ■ | ■ | ■ |
| Bułgaria | tak | ■ | ■ | ■ |
| Cypr | nie | ■ | ■ | ■ |
| Czechy | tak | ■ | ■ | ■ |
| Dania | tak | ■ | ■ | ■ |
| Estonia | tak | ■ | ■ | ■ |
| Finlandia | tak | ■ | ■ | ■ |
| Francja | tak | ■ | ■ | ■ |
| Grecja | tak | ■ | ■ | ■ |
| Hiszpania | tak | ■ | ■ | ■ |
| Holandia | tak | ■ | ■ | ■ |
| Irlandia | tak | ■ | ■ | ■ |

w ramach programu lekowego: „Leczenie golimumabem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią ZZSK”

| | | | | |
|-------------------|-----|---|---|---|
| Islandia | tak | ■ | ■ | ■ |
| Litwa | tak | ■ | ■ | ■ |
| Luksemburg | tak | ■ | ■ | ■ |
| Liechtenstein | nd | ■ | ■ | ■ |
| Łotwa | tak | ■ | ■ | ■ |
| Malta | nie | ■ | ■ | ■ |
| Niemcy | tak | ■ | ■ | ■ |
| Norwegia | tak | ■ | ■ | ■ |
| Portugalia | nie | ■ | ■ | ■ |
| Rumunia | nie | ■ | ■ | ■ |
| Słowacja | tak | ■ | ■ | ■ |
| Słowenia | tak | ■ | ■ | ■ |
| Szwajcaria | tak | ■ | ■ | ■ |
| Szwecja | tak | ■ | ■ | ■ |
| Węgry | tak | ■ | ■ | ■ |
| Wielka Brytania | tak | ■ | ■ | ■ |
| Włochy | tak | ■ | ■ | ■ |

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

Rozpatrywany lek jest finansowany ze środków publicznych w 6 z 7 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*⁸ (w tabeli oznaczone czcionką bold).

⁸ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2013 r.

11. Opinie ekspertów

Tabela 44. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania golimumabu w ZZSK.

| Ekspert | Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych | Argumenty przeciw finansowaniu | Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu |
|-------------------------------------|---|--------------------------------|--|
| [REDAKTOWANE] | Zgodnie z zaleceniami ASAS, i wiedzą eksperta, leczenie produktem Simponi powinno być stosowane w skojarzeniu z metotreksatem u pacjentów z ZZSK, którzy niewystarczająco reagowali na konwencjonalne leczenie. | Brak | Finansowanie golimumabu w ocenianym wskazaniu jest uzasadnione. |
| Konsultant Krajowy [REDAKTOWANE] | U 20 % chorych z ZZSK istnieją wskazania do zastosowania inhibitorów TNF α . Istotny jest sposób podania – podskórnie 1 raz w miesiącu. | Brak | Finansowanie golimumabu w ocenianym wskazaniu jest uzasadnione (wysoki koszt terapii powoduje, że powinna ona być ściśle kontrolowana w postaci programu terapeutycznego nadzorowanego przez Zespół Koordynacyjny do spraw Leczenia Biologicznego w Reumatologii). |
| [REDAKTOWANE] | Brak | Brak | Finansowanie golimumabu w ocenianym wskazaniu jest uzasadnione. |
| [REDAKTOWANE] | Powołując się na dostępne dane kliniczne i szerokie doświadczenie wynikające z wieloletniej praktyki lekarskiej, w tym w leczeniu pacjentów lekiem Simponi (golimumab) rekomendowane jest udostępnienie ocenianej technologii m.in. we wskazaniu ZZSK. | Brak | Finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych jest uzasadnione. |
| [REDAKTOWANE] | 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 anty-TNF α). |
| [REDAKTOWANE] | U pacjentów z ZZSK często występujące objawy osiowe nie poddają się leczeniu LMPCh (metotreksat, sulfasalazyna, leflunomid). Jedyne skuteczne leczenie obejmuje podawanie NLPZ w sposób ciągły, ale ty ko u chorych z wysokimi wartościami CRP i OB. Aktualnie jedyne leki wykazujące największą skuteczność terapii są leki biologiczne z grupy anty-TNF α . Wykazano także, że przy nieskuteczności jednego leku z tej grupy, zamiana na inny anty-TNF α może powodować uzyskanie poprawy u pacjenta. Zatem im większa liczba leków o podobnych mechanizmach działania tym większe szanse na uzyskanie remisji. | Brak | Finansowanie golimumabu w ocenianym wskazaniu jest uzasadnione. |

Według wszystkich zgromadzonych opinii eksperckich finansowanie golimumabu w leczeniu pacjentów z ZZSK, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie jest uzasadnione. Eksperti powołują się na dostępne dowody naukowe, zalecenia ASAS i własną praktykę lekarską. Inhibitory TNF α pozwalają uzyskać całkowitą remisję, w tym zahamować postęp zmian destrukcyjnych w stawach. Istotnym elementem wnioskowanej terapii jest podanie podskórne raz w miesiącu, co jest korzystne szczególnie dla aktywnych zawodowo pacjentów. Według [REDAKTOWANE] skuteczność leków biologicznych może się różnić u indywidualnych pacjentów, stąd dysponowanie większą liczbą leków o podobnym mechanizmie działania jest korzystne.

Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Nie zwracano się do organizacji reprezentującej pacjentów.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotem zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 29 kwietnia 2013 r. znak: MZ-PLA-460-15149-171/BRB/13 (data wpływu do AOTM 29 kwietnia 2012 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości AOTM oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego: Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 ampułkostrzykawka, EAN: 5909990717200; Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 wstrzykiwacz, EAN: 5909990717187; w ramach programu lekowego: leczenie golimumabem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. [REDAKTOWANE]

Wnioskowana technologia nie była wcześniej przedmiotem oceny w Agencji.

Problem zdrowotny

Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) jest przewlekłą, postępującą chorobą zapalną stawów. Charakteryzuje się zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych, stawów kręgosłupa oraz więzadeł i tkanek okołokręgosłupowych. Możliwe jest zajęcie stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych oraz wystąpienie objawów pozastawowych. Choroba powoduje ból i prowadzi do stopniowego usztywnienia kręgosłupa.

Częstość występowania ZZSK szacuje się na 0,1-1,4% populacji, a w Europie Środkowej wynosi 0,3-0,5%. Roczna zapadalność wynosi 0,5-14/100 000. Mężczyźni chorują 2-3 razy częściej niż kobiety. Choroba rozpoczyna się najczęściej pod koniec okresu dojrzewania lub u młodych dorosłych, bardzo rzadko występuje po 40. rż., może jednak wystąpić u dzieci i osób starszych.

Przebieg choroby jest przewlekły i postępujący, mogą jednak występować okresy zaostrzeń i remisji. Ze względu na utratę prawidłowych krzywizn kręgosłupa i jego usztywnienie oraz często występujące równoczesne zmiany w stawach obwodowych następuje zmiana postawy a także występują przykurcze w obrębie kończyn. W ciągu pierwszych 10 lat choroby często następuje upośledzenie sprawności, dochodzi do zmian w stawach obwodowych i zmian radiologicznych w obrębie kręgosłupa, jest to szczególnie ważny okres dla dalszego rokowania. Ze względu na częste powikłania takie jak skorobawica, złamania kręgosłupa i zmiany narządowe, czas przeżycia chorych na ZZSK jest krótszy niż w populacji ogólnej. (Szczeklik 2011)

Celem leczenia ZZSK jest długoterminowe utrzymanie możliwie najwyższej jakości życia zależnej od stanu zdrowia poprzez: kontrolę objawów i zapalenia, zapobieganie postępowi zmian strukturalnych, zachowanie lub normalizację stanu funkcjonalnego i udziału w życiu społecznym. Edukacja pacjentów i regularne ćwiczenia są podstawą leczenia nefarmakologicznego. W leczeniu farmakologicznym stosuje się: NLPZ, leki przeciwbólowe, SSZ lub MTX u chorych z zajęciem stawów obwodowych oraz glikokortykoidy stosowane miejscowo. W przypadku niewystarczającej odpowiedzi na powyższe leczenie i utrzymującej się wysokiej aktywności choroby stosuje się inhibitory TNF.

Alternatywne technologie medyczne

Według odnalezionych wytycznych postępowania klinicznego, u pacjentów z długo utrzymującą się dużą aktywnością choroby, mimo leczenia konwencjonalnego zgodnego z zaleceniami ASAS, powinno być stosowane leczenie inhibitorami TNF. Ponieważ nie ma wystarczających dowodów naukowych potwierdzających większą skuteczność kliniczną jednego z dostępnych anty-TNF, wybór terapii należy do lekarza. Aktualnie, w Polsce, dostępne i refundowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego: „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)” są adalimumab, etanercept i infliksimab. Leki te są wymieniane przez ekspertów jako te, które mogą być zastępowane przez GOL.

Wnioskodawca, jako komparatory dla golimumabu, wybrał [REDAKTOWANE].

[REDAKTOWANE] Należy się jednak zgodzić, iż [REDAKTOWANE] są komparatorami wybranymi właściwie: zalecane w tym samym wskazaniu przez wytyczne kliniczne, refundowane w ocenianym wskazaniu i w największym stopniu będą zastępowane przez golimumab.

Skuteczność kliniczna

Celem oceny skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania inhibitorów TNF- α , tj.: golimumabu, [REDAKTOWANE] w terapii ZZSK, wnioskodawca przeprowadził poprawnie zaprojektowany przegląd

systematyczny badań pierwotnych i wtórnych. Do analizy włączono [redacted] pierwotnych badań z randomizacją, w tym 1 badanie porównujące GOL z PLC (GO-RAISE), [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.

Badania włączone do [redacted] są podobne w zakresie konstrukcji i metodyki: są badaniami randomizowanymi, z podwójnym zaślepieniem, wszystkie z wyjątkiem jednego ([redacted]) przyjęły hipotezę typu *superiority*, wszystkie oceniały skuteczność leczenia w przybliżonym okresie obserwacji 12-16 tygodni. Różnice pojawiają się jednak w zakresie włączonej populacji: różne kryteria włączenia i wykluczenia z badania (zwłaszcza w kontekście stosowanej wcześniej terapii standardowej), różna liczebność włączanych pacjentów, różna charakterystyka wyjściowa pacjentów (zwł. czas trwania choroby). Żadne z włączonych badań, pod względem włączanych pacjentów, nie odpowiadało w pełni populacji określonej we wniosku refundacyjnym, doprecyzowanym przez zapisy programu lekowego, zwłaszcza w kontekście niepowodzenia wcześniejszego leczenia NLPZ. Jakość badań została oceniona na średnią i wysoką (3-5 pkt w skali Jadad), z wyjątkiem badania [redacted] (2 pkt w skali Jadad).

W toku procesu analitycznego w Agencji stwierdzono szereg błędów w ekstrakcji i syntezie danych przeprowadzonych przez wnioskodawcę, które w miarę możliwości poprawiono, co jednak nie zmieniło wniosku z AKL.

We wszystkich RCT włączonych do przeglądu, dotyczących [redacted] GOL [redacted], zastosowanie leku biologicznego wiązało się z istotnie statystycznie lepszymi wynikami zdrowotnymi, w porównaniu do placebo, w zakresie: odsetka odpowiedzi ASAS20, ASAS40, ASAS5/6, częściowej odpowiedzi ASAS czy BASDAI50 w 12 i 24-tygodniowym okresie obserwacji.

Analiza wyników dla zmiennych ciągłych wykazała, iż zastosowanie golimumabu wiąże się z istotnie lepszym wynikiem zdrowotnym w porównaniu do placebo, w zakresie: ogólnej oceny aktywności choroby wg pacjenta, bólu pleców wg pacjenta, BASFI, zapalenia, tj. porannej sztywności pleców, BASDAI i nocnego bólu pleców. Nieistotna statystycznie zmiana dotyczyła tylko oceny BASMI. W zakresie zmiany jakości życia, mierzonej kwestionariuszem SF-36, zarówno w komponencie fizycznej, jak i psychicznej, GOL okazał się istotnie statystycznie lepszy niż placebo. Według wnioskodawcy, w przypadku komponenty fizycznej stwierdzona różnica była istotna także z klinicznego punktu widzenia.

Zastosowanie w terapii chorych z ZZSK leczenia [redacted] zamiast placebo, także związane jest z lepszymi wynikami w zakresie punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia. W przypadku większości punktów końcowych, dla których możliwe było oszacowanie parametru względnego lub podano wartość *p* w publikacji, zachodziła istotność statystyczna (z wyjątkiem: BASMI w badaniu [redacted] oraz SF-36 MCS w badaniu [redacted]); w pozostałych przypadkach obserwowano trend na korzyść terapii biologicznej.

W publikacji *Braun 2012* przedstawiono wyniki badania GO-RAISE dla 104-tygodniowego okresu obserwacji, które od 24 tygodnia miało charakter otwarty. Analizując dane dla grupy stale przyjmującej dawkę 50mg golimumabu, a więc która nie spełniła kryteriów przejścia do wyższej dawki z powodu nieosiągnięcia odpowiedzi min. 20% poprawy wyniku w zakresie całkowity ból pleców i w zakresie sztywność poranna, można stwierdzić, iż uzyskany przez nich wynik utrzymywał się u większości przez okres 52 (86,7%) i 104 tygodni (85,6%). Odpowiedź ASAS40 stwierdzono u 74,5% z nich w 52 i 82,2% w 104 tygodniu, zaś BASDAI50 u, odpowiednio: 70,7 i 79,1%.

Wnioski autorów odnalezionych przeglądów systematycznych (*Oldfield 2009, Boyce 2010, Singh 2011, Machado 2013, Ubago 2011*) są spójne pomiędzy sobą i z wynikami analizy klinicznej wnioskodawcy. Stwierdza się obecność wysokiej jakości dowodów na skuteczność inhibitorów TNF-alfa, w tym golimumabu, w terapii ZZSK, nie wskazując jednocześnie przewagi któregoś z nich. Profil bezpieczeństwa GOL ocenia się korzystnie, podobnie jak innych leków biologicznych z tej grupy, choć zwraca się uwagę na ryzyko występowania infekcji w trakcie terapii, w tym gruźlicy.

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca nie przedstawił badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z ChPL, najczęściej raportowanym działaniem niepożądanym w kontrolowanych badaniach obserwowane w badaniach klinicznych i 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 badania GO-RAISE można stwierdzić, iż golimumab jest względnie bezpieczną terapią, a najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były infekcje, przy czym żadna nie miała poważnego charakteru. Dla żadnego punktu końcowego z oceny bezpieczeństwa nie została osiągnięta istotność statystyczna. Należy jednak mieć na uwadze, iż badanie GO-RAISE nie było zaprojektowane pod ocenę bezpieczeństwa.

Także w długookresowej obserwacji (104 tygodnie), najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w trakcie terapii golimumabem były infekcje.

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 [REDAKTOWANE] golimumabu, [REDAKTOWANE] w terapii dorosłych chorych z rozpoznaniem ciężkiej, czynnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

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 rejestracyjnym GO-RAISE, istotnie wpływa na wyniki analizy ekonomicznej i zmienia wnioskowanie na niekorzyść golimumabu.

Z odnalezionych abstraktów konferencyjnych dotyczących opłacalności stosowania inhibitorów TNF-alfa, w tym GOL w terapii ZZSK, wynika, iż GOL, ADA i ETA, charakteryzują się zbliżoną efektywnością kosztową.

Podsumowując, golimumab, [REDAKTOWANE].

Niemniej jednak, z punktu widzenia pacjenta, jest terapią najwygodniejszą, gdyż stosowaną raz w miesiącu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wnioskodawcy była ocena wpływu na system opieki zdrowotnej związanego z zastosowaniem golimumabu, [REDAKTOWANE] w terapii dorosłych chorych z rozpoznaniem ciężkiej, czynnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

w ramach programu lekowego: „Leczenie golimumabem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią ZZSK”

Analizę przygotowano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w 2-letnim horyzoncie czasowym, przy założeniu finansowania golimumabu [REDAKTOWANE] w ramach programu lekowego, w osobnej grupie limitowej, z 0% odpłatnością dla pacjenta.

W analizie wykorzystano koszty oszacowane w ramach [REDAKTOWANE]: 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. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Wydaje się, że wartości te mogą być zaniżone o co najmniej kilkunastu pacjentów.

[REDAKTOWANE]

Podobnie jak w przypadku analizy ekonomicznej, uwzględnienie w modelu dawkowania zgodnego z badaniem GO-RAISE, istotnie wpływa na wyniki analizy wpływu na budżet i zmienia wnioskowanie na niekorzyść golimumabu: [REDAKTOWANE]. Przy wątpliwościach co do niedoszacowania wielkości populacji docelowej, może się okazać, że [REDAKTOWANE] te będą jeszcze większe.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do zapisów programu lekowego

Ekspertki kliniczni zgłosili kilka uwag do zapisów projektu programu lekowego, głównie odnoszących się do kryteriów włączenia i wykluczenia (za długi okres testowania skuteczności NLPZ), a także do braku możliwości zmiany terapii w przypadku nieskuteczności jednego inhibitora TNF-alfa na inny.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych odnoszących się do golimumabu.

Odnaleziono 7 rekomendacji dla ocenianej technologii. Spośród odnalezionych rekomendacji tylko jedna, PTAC, nie zaleca refundacji golimumabu jako II linii leczenia pacjentów z ZZSK, po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego. The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health oraz The Scottish Medicines Consortium zwracają uwagę, że finansowaniem powinna być objęta jedynie dawka 50 mg raz w miesiącu. Ponadto najczęściej zalecane jest refundacja golimumabu na takim samym poziomie jak inne leki z grupy inhibitorów TNFα.

Uwagi dodatkowe

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

Według wszystkich zgromadzonych opinii eksperckich finansowanie golimumabu w leczeniu pacjentów z ZZSK, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie jest uzasadnione.

13. Źródła

Piśmiennictwo

| | |
|----------------------|---|
| Ubago 2011 | Ubago R, Castillo MA, Marín R, Flores S, Rodríguez R, Tumor necrosis factor alpha inhibitors for the treatment of active ankylosing spondylitis, Value In Health 14 (2011) A233 - A510 |
| Oldfield 2009 | Oldfield V, Plosker GL. Golimumab: in the treatment of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. BioDrugs. 2009;23(2):125-35. |
| 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). |
| 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, Hershman S, Lunn MP, Tugwell P, Buchbinder R. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. |
| GO-RAISE | <p>Inman RD, Davis JC Jr, Heijde D, Diekman L, Sieper J, Kim SI, Mack M, Han J, Visvanathan S, Xu Z, Hsu B, Beutler A, Braun J. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. Arthritis Rheum. 2008 Nov;58 (11):3402-12.</p> <p>Deodhar A, Braun J, Inman RD, Mack M, Parasuraman S, Buchanan J, Hsu B, Gathany T, van der Heijde D. Golimumab reduces sleep disturbance in patients with active ankylosing spondylitis: results from a randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010 Sep;62 (9):1266-71.</p> <p>Xu ZH, Lee H, Vu T, Hu C, Yan H, Baker D, Hsu B, Pendley C, Wagner C, Davis HM, Zhou H. Population pharmacokinetics of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: impact of body weight and immunogenicity. Int J Clin Pharmacol Ther. 2010 Sep;48 (9):596-607.</p> <p>Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, van der Heijde D, Inman RD, Deodhar AA, Baralle A, Xu S, Xu W, Hsu B. Golimumab reduces spinal inflammation in ankylosing spondylitis: MRI results of the randomised, placebo-controlled GORAISE study. Ann Rheum Dis. 2012 Jun;71(6):878-84. Epub 2011 Nov 29.</p> <p>Braun J, Deodhar A, Inman RD, van der Heijde D, Mack M, Xu S, Hsu B. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study. Ann Rheum Dis. 2012 May;71(5):661-7. Epub 2011 Oct 19.</p> |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |

| | |
|--|--|
| | [REDACTED] |
| | [REDACTED] |
| | [REDACTED] |
| | [REDACTED] |
| | [REDACTED] |
| | [REDACTED] |
| | [REDACTED] |
| | [REDACTED] |
| | [REDACTED] |
| | [REDACTED] |
| | [REDACTED] |
| | [REDACTED] |
| | [REDACTED] |
| | [REDACTED] |
| | [REDACTED] |
| Farrell 2011 | Farrell J. Muszbek N. Sheppard O. Chaudhary M. Naci H. Kachroo S. The long term cost-effectiveness of golimumab for the treatment of severe, active ankylosing spondylitis in adults who have responded inadequately to conventional therapy. Value in Health (2011) 14:7 (A311). |
| Muszbek 2010 | Muszbek N. Puneekar Y. Buchanan J. Prasad M. Vioix H. Brown R. Cost-effectiveness of golimumab in ankylosing spondylitis from the UK payer perspective. Value in Health (2010) 13:7 (A467). Date of Publication: November 2010. |
| ASAS/EULAR 2010 | J. Braun, R. van den Berg, X. Baraliakos, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Annals of Rheumatic Diseases, 2011; 70: 896-904 |
| BSR 2004 | British Society of Rheumatology. BSR Guideline for Prescribing TNF α Blockers in Adults with Ankylosing Spondylitis. Lipiec 2004 |
| ZKK 2008 | Wiland P., Filipowicz-Sosonowska A., et al., Rekomendacje w postępowaniu diagnostycznym i terapeutycznym u chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. Opracowane przez Zespół Konsultanta Krajowego z dziedziny Reumatologii. Reumatologia 2008; 46, 4: 191–197 |
| ESPOGUÍA 2010 | ESPOGUÍA. (Clinical guidelines for patients with espondyloarthritis); http://www.ser.es/practicaClinica/espoquia/anexos/Espoquia-ENG.pdf |
| HAS 2012 | Haute Autorite de Sante. Transparency Committee Opinion. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/simponi_ct_11419.pdf |
| Ministry of Health and Long-Term Care, Comitee do Evaluate Drugs 2011 | Comitee do Evaluate Drugs. Golimumab for ankylosing spondylitis. http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/ced/pdf/simponi_as.pdf |
| NICE 2011 | National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Golimumab for the treatment of ankylosing spondylitis. 2011 August 27 p. (Technology appraisal guidance; no. 233). http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13560/56001/56001.pdf |
| CADTH 2010 | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Cedac Final Recommendation. Golimumab (Simponi – Schering Plough Inc.). Indication: Ankylosing Spondylitis. |

| | |
|----------------------------------|--|
| | http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Simponi-AS_March-17-2010_e.pdf |
| PBAC 2010 | The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document. March 2010. http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/B36D2CF4DD452A58CA25774C0021EEDC/\$File/Golimumab%20Mar%202010.pdf |
| PTAC 2010 | PTAC meeting held 6 & 7 May 2010. http://www.pharmac.govt.nz/2010/06/29/2010-05-06%20PTAC%20Minutes.pdf |
| SMC 2011 | Scottish Medicines Consortium. Golimumab 50mg solution for injections pre-filled pen (auto-injector) or pre-filled syringe (Simponi). SMC No. (721/11). http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/golimumab_Simponi_FINAL_August_2011_for_website.pdf |
| Stanisławska-Biernat 2012 | Ewa Stanisławska-Biernat, Jerzy Świerkot, Witold Tlustochowicz, Spondyloartropatie, Reumatologia 2012; 50, 2: 93–102 |
| Szczeklik 2011 | Szczeklik A. 2011. Interna Szczeklika 2011. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna. |

Korespondencja

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

14. Załączniki

- Zal. 1. Analiza kliniczna - Simponi w ZZSK
- Zal. 2. Analiza ekonomiczna - Simponi w ZZSK
- Zal. 3. Analiza wpływu na budżet – Simponi w ZZSK
- Zal. 4. Uzupelnienia analiz
- Zal. 5. ChPL - Simponi
- Zal. 6. Zestawienie niezgodności analiz z wymaganiami minimalnymi, stwierdzonych przed przystąpieniem do AWA oraz po uzyskaniu uzupełnień, wraz z określeniem ich ewentualnego wpływu na wyniki analiz,
- Zal. 7. Opis programu lekowego Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)