



Golimumab (Simponi®)  
w leczeniu młodzieńczego  
idiopatycznego zapalenia stawów

Odpowiedź na pismo Prezesa Agencji AOTMiT  
nr OT.4331.9.2018.TT.2

Warszawa, 2018

**Autorzy:**

[Redacted]

**Adres do korespondencji:**

[Redacted]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel./ fax +48 22 468 05 34  
kontakt@healthquest.pl

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Ul. Chłodna 51,  
00-867 Warszawa  
tel. +48 22 549 51 00  
fax. +48 22 549 51 01  
e-mail: msdpolska@merck.com

## Wprowadzenie

Poniższe komentarze do uwag zawartych w piśmie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 11.04.2018 r. nr OT.4331.9.2018.TT.2 dotyczą analiz przygotowanych przez firmę HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.

## Uwaga 1

- 1) Informacje zawarte w analizie klinicznej są **nieaktualne na dzień złożenia wniosku**, co najmniej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa (§ 2, § 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). W analizie klinicznej strategia wyszukiwania została przeprowadzona dn. 25 maja 2017 r., natomiast wniosek refundacyjny został złożony dn. 30 sierpnia 2017 r. W związku z powyższym proszę o dokonanie aktualizacji przeglądu badań na stan obecny.

Zaktualizowano przegląd badań w celu zidentyfikowania informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa. W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego 23.04.2018 r. nie odnaleziono żadnych dodatkowych badań opisujących skuteczność i bezpieczeństwo golimumabu ani żadnego z jego komparatorów u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów.

## Uwaga 2

- 2) Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).

Wnioskodawca posiłkował się obwieszczeniem MZ z dnia 27 czerwca 2017 r. oraz komunikatem DGL z dnia 21 lipca 2017 r. o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, za styczeń – kwiecień 2017 r., natomiast na dzień złożenia wniosku obowiązywało obwieszczenie MZ z 28 sierpnia 2017 r. oraz dostępny był komunikat DGL z 28 sierpnia 2017 r. dot. kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków za styczeń – maj 2017 r. Dodatkowo proszę o dokonanie aktualizacji analiz zgodnie z najnowszym obwieszczeniem MZ i komunikatem DGL oraz dawkowaniem przedstawionym w charakterystykach produktów leczniczych (ChPL Humira, ostatnia aktualizacja: 21/03/2018).

Wniosek refundacyjny został złożony dn. 30 sierpnia 2017 r. W związku z tym aktualizacja analiz HTA o dane z Obwieszczenia MZ z dn. 28 sierpnia 2017 r. oraz dane z komunikatu DGL z 28 sierpnia 2017 r. o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków za styczeń - maj 2017 r., nie była fizycznie możliwa ze względu na zbyt krótki czas, tj. 2 dni, pomiędzy publikacją wymienionych dokumentów a złożeniem wniosku refundacyjnego. Ponadto Obwieszczenie MZ z dnia 28 sierpnia 2017 r., zgodnie z informacjami przedstawionymi w Dzienniku Urzędowym Ministra Zdrowia, obowiązuje od 1 września 2017, a więc dane z Obwieszczenia MZ z dnia 27 czerwca 2017 r. były aktualne na dzień złożenia wniosku (DZ. Urz. MZ 207.87).

Informacje pochodzące z ChPL Humira, uwzględnione w analizach HTA były aktualne na dzień złożenia wniosku. Zmiany dot. dawkowania preparatu Humira zostały wprowadzone po dacie złożenia wniosku, tj. 8 grudnia 2017 roku (Humira EMA 2018).

W związku z powyższym nie przeprowadzono aktualizacji analiz HTA z uwzględnieniem wyżej wymienionych dokumentów.

## Uwaga 3

- 3) Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). Definicja populacji docelowej przeglądu jest szersza od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana. Uwzględniono wyniki zdrowotne pacjentów z masą ciała < 40 kg, którzy nie spełniają kryterium włączenia do uzgodnionego programu lekowego.

Jednym z istniejących ograniczeń analizy klinicznej jest niezgodność populacji włączonej do badań klinicznych z populacją zdefiniowaną w PICOS (populacji docelowej). W propozycji programu lekowego, opartej na Charakterystyce Produktu Leczniczego, uwzględniono dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie metotreksatem. Populacja pacjentów włączonych do badania GO-KIDS (badanie rejestracyjne golimumabu) oraz badań komparatorów uwzględnia również dzieci z masą ciała poniżej 40 kg. Niemniej EMA po analizie wyników badania GO-KIDS dopuściła stosowanie golimumabu u dzieci z masą ciała co najmniej 40 kg.

Nie zidentyfikowano badań, które uwzględniałyby tylko pacjentów o masie powyżej 40 kg. Treść propozycji programu lekowego została jednak zaaprobowana przez eksperta, dlatego takie kryterium umieszczono w definicji populacji docelowej przeglądu. Powyższe ograniczenie zostało opisane w analizie klinicznej (punkt 5 Ograniczenia analizy).

## Uwaga 4

- 4) Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia). W toku przeszukiwania baz informacji medycznej zidentyfikowano następujące badanie: Tarkiainen M, Tynjälä P, Vähäsalo P, Lahdenne P. Occurrence of adverse events in patients with JIA receiving biologic agents: long-term follow-up in a real-life setting. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Jul;54(7):1170-6.

Badanie Tarkiainen 2015 włączono do analizy klinicznej i opisano wyniki w nim zawarte. Do badania, spośród 348 pacjentów, włączono 3 pacjentów stosujących golimumab. U jednego z nich odnotowano ciężkie zdarzenie niepożądane w postaci infekcji. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z infekcją wystąpiły u 44 pacjentów (12,6%), w tym u 21 pacjentów stosujących etanercept, 3 pacjentów stosujących adalimumab i 1 pacjenta stosującego golimumab. Niestety ze względu na niewielką liczbę pacjentów stosujących golimumab włączonych do badania, nie zawarto bezpośredniego porównania ich wyników z wynikami pacjentów stosujących inne inhibitory TNF $\alpha$ .

## Uwaga 5

- 5) Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera informacji na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (Food and Drug Administration) (§ 4. ust. 3 pkt 7 Rozporządzenia). W toku przeszukiwania baz informacji medycznej zidentyfikowano następujący komunikat bezpieczeństwa: **FDA Drug Safety Communication: Drug labels for the Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF $\alpha$ ) blockers now include warnings about infection with Legionella and Listeria bacteria. Page Last Updated: 08/04/2017.**

W analizie klinicznej rozwinięto punkt 6.3.1 Informacje na temat bezpieczeństwa produktu Simponi® pochodzące ze stron internetowych URPL, EMA, FDA. W punktach tych zamieszczono informacje znalezione na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków, w ChPL golimumabu oraz na stronie internetowej FDA. Nie odnaleziono informacji dotyczących bezpieczeństwa golimumabu na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.



## Uwaga 6

- 6) Analiza ekonomiczna nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (§ 5. ust. 8 Rozporządzenia). Wartości użyteczności stanów w modelu nie ustalono w oparciu o przegląd systematyczny pierwotnych i wtórnych badań użyteczności.

Zgodnie z Wytycznymi HTA z 2016 r. (AOTMiT 2016) poszukując wartości użyteczności do modelu ekonomicznego można opierać się na źródłach wtórnych, w tym na przeglądach systematycznych wartości użyteczności stanów zdrowia. Ponadto zgodnie z Wytycznymi HTA, *„Jeżeli odnaleziony przegląd systematyczny użyteczności nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania), jest aktualny (do 5 lat od momentu publikacji) i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, można zaniechać dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności.”*

W ramach poszukiwania wartości użyteczności odnaleziono raport HTA dla leków: abatacept, adalimumab, etanercept i tocilizumab w MIZS (Shepherd 2016). Shepherd i wsp. przeprowadzili przegląd systematyczny wartości użyteczności stanów zdrowia u pacjentów z MIZS. Przegląd opublikowany został w 2016 roku oraz obejmował okres do maja 2015, a więc spełnia wymagania co do aktualności. Ponadto w publikacji Shepherd 2016 przedstawiono szczegółową metodykę, która nie budzi wątpliwości co do systematyczności wyszukiwania oraz zawiera wartości użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu ekonomicznym. W związku z powyższym autorzy analiz HTA uznali, iż publikacja Shepard 2016 spełnia wymagania wskazane w Wytycznych HTA i może zostać wykorzystana do wyboru wartości użyteczności stanów zdrowia właściwych dla modelu ekonomicznego.

## Uwaga 7

- 7) Analiza wrażliwości nie zawiera oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej (§ 5. ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia). W analizie wrażliwości Wnioskodawcy nie wyszczególniono wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych.

W odpowiedzi na powyższą uwagę ponownie przeanalizowano założenia oraz parametry przyjęte w analizie podstawowej. Według autorów analiz HTA jedynym logicznym parametrem, poza zmiennymi już uwzględnionymi w analizie wrażliwości, dla którego możliwe jest przetestowanie wartości stanowiących granice zakresów zmienności, jest odsetek podań ambulatoryjnych oraz podań samodzielnych dla golimumabu, adalimumabu i etanerceptu oraz odsetek podań ambulatoryjnych i szpitalnych dla tocilizumabu.

W analizie podstawowej przyjęto [REDACTED]

[REDACTED] W ramach analizy wrażliwości uwzględnionej pierwotnie w analizie ekonomicznej (scenariusz A2) testowano założenie [REDACTED]

[REDACTED] W odpowiedzi na powyższą uwagę wykonano dodatkowy wariant analizy wrażliwości, w którym założono wartości stanowiące granice zakresów zmienności [REDACTED]

W odpowiedzi na drugą część powyższej uwagi, dotyczącej uwzględnienia wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych, przeanalizowano ponownie zestawy wartości użyteczności zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym Shepherd 2016 (patrz Uwaga 6). W przeglądzie zidentyfikowano 2 badania: Hendry 2013 i Prince 2011/Prince 2010. W analizie podstawowej uwzględniono wartości użyteczności z publikacji Prince 2011. Badanie Hendry 2013 obejmowało dzieci i młodzież z MIZS i chorobą zapalną stawów stóp/kostek. Użyteczności stanów zdrowia w badaniu Hendry 2013 uzyskano na podstawie wyników kwestionariusza EQ-5D na początku badania oraz po 12 miesiącach badania (uzyskane wartości przedstawiono w tabeli poniżej). Uzyskane wartości na początku badania są wyższe, niż wartości użyteczności na początku terapii z badania Prince 2011. Różnice te mogą wynikać z faktu, iż do badania Hendry 2013 włączani byli pacjenci, którzy mogli przyjmować etanercept. Łącznie 27% pacjentów przyjmowało etanercept w monoterapii oraz 23% etanercept w skojarzeniu z metotreksatem. W związku z powyższym zestaw użyteczności z badania Hendry 2013 nie odpowiada analizowanemu problemowi decyzyjnemu - brak jest wartości użyteczności stanu zdrowia dla pacjentów, którzy nie byli leczeni lekami biologicznymi.

W odpowiedzi na uwagę 7 przedstawioną powyżej, w analizie wrażliwości uwzględniono jednak użyteczności stanów zdrowia z publikacji Prince 2010. Publikacje Prince 2010 i Prince 2011 dotyczą tego samego badania, jednak różnią się nieznacznie wynikami. Różnice wynikają z mniejszej liczby pacjentów w Prince 2011 (wykluczono 4 pacjentów, którzy leczeni byli etanerceptem przez okres krótszy niż 27 miesięcy). Porównanie obu populacji przedstawiono w Tab. 2. W analizie wrażliwości przyjęto takie same założenia, jak w analizie podstawowej tj. [REDACTED]

**Tab. 1. Użyteczności stanów zdrowia z badania Hendry 2013.**

	Multidyscyplinarna interwencja dla stóp	Leczenie standardowe
Na początku badania		
Ocena własna pacjentów, śr. (SD)	0,57 (0,31)	0,58 (0,35)
Ocena rodziców/opiekunów, śr. (SD)	0,69 (0,29)	0,60 (0,33)
Zmiana po 12 miesiącach badania		
Ocena własna pacjentów, mediana (IQR)	0 (-0,1; 0,01)	0 (-0,04; 0,04)
Ocena rodziców/opiekunów, mediana (IQR)	0 (0; 0,11)	0 (0; 0,1)

**Tab. 2. Porównanie populacji z publikacji Prince 2010 i Prince 2011 oraz wartości użyteczności stanów zdrowia uzyskanych w badaniu.**

Charakterystyka	Prince 2010	Prince 2011
Liczba pacjentów	53	49
Wiek, mediana (IQR)	11,9 (8,1; 14,9)	11,6 (7,9; 14,6)
Płeć żeńska; %	62%	59%
Użyteczności stanów zdrowia, średnia (SE)		
Początek terapii	0,51 (0,04)	0,53 (0,04)
3 miesiąc	0,64 (0,05)	0,69 (0,05)
15 miesiąc	0,70 (0,06)	0,74 (0,06)
27 miesiąc	0,77 (0,08)	0,78 (0,07)

Wyniki analizy minimalizacji kosztów oraz analizy ilorazu kosztu i efektu dla dodatkowych wariantów analizy wrażliwości przedstawiono w tabelach poniżej [REDACTED]

Tab. 3. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla wariantu ceny Simponi® bez RSS - jednoczynnikowa analiza wrażliwości.

Scenariusz	Łączne koszty (zł)				Koszt inkrementalny (golimumab vs komparator) (zł)			Cena progowa Simponi® (zł)		
	Golimumab	Adalimumab	Etanercept	Tocilizumab	Adalimumab	Etanercept	Tocilizumab	Adalimumab	Etanercept	Tocilizumab

Tab. 4. Wyniki analizy ilorazu kosztu i efektu dla wariantu ceny Simponi® bez RSS - jednoczynnikowa analiza wrażliwości.

Scenariusz	CUR (zł/QALY)				Różnica CUR (golimumab vs komparator) (zł/QALY)			Cena progowa Simponi® (zł)*		
	Golimumab	Adalimumab	Etanercept	Tocilizumab	Adalimumab	Etanercept	Tocilizumab	Adalimumab	Etanercept	Tocilizumab
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■										
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■										
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

\*cena progowa oszacowana w ramach analizy minimalizacji kosztów jest taka sama jak oszacowana w ramach analizy ilorazu kosztu (jedynym czynnikiem różnicującym analizowane interwencje w analizie ilorazu kosztu i efektu są koszty)

Tab. 5. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla wariantu ceny Simponi® z RSS - jednoczynnikowa analiza wrażliwości.

Scenariusz	Łączne koszty (zł)				Koszt inkrementalny (golimumab vs komparator) (zł)			Cena progowa Simponi® (zł)		
	Golimumab	Adalimumab	Etanercept	Tocilizumab	Adalimumab	Etanercept	Tocilizumab	Adalimumab	Etanercept	Tocilizumab

Tab. 6. Wyniki analizy ilorazu kosztu i efektu dla wariantu ceny Simponi® z RSS - je dnoznacznikowa analiza wrażliwości.

Scenariusz	CUR (zł/QALY)				Różnica CUR (golimumab vs komparator) (zł/QALY)			Cena progowa Simponi® (zł)*		
	Golimumab	Adalimumab	Etanercept	Tocilizumab	Adalimumab	Etanercept	Tocilizumab	Adalimumab	Etanercept	Tocilizumab
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■										
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■										
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

\*cena progowa oszacowana w ramach analizy minimalizacji kosztów jest taka sama jak oszacowana w ramach analizy ilorazu kosztu (jedynym czynnikiem różnicującym analizowane interwencje w analizie ilorazu kosztu i efektu są koszty)

## Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016
- ChPL golimumab** Charakterystyka Produktu Leczniczego golimumab  
[https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170911138861/anx\\_138861\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170911138861/anx_138861_pl.pdf) [dostęp 25.04.2018]
- DZ. Urz. MZ 2017.87** <http://dziennikmz.mz.gov.pl/#/legalact/2017/87/> [dostęp 23.04.2018]
- FDA inhibitory TNF $\alpha$**  Informacje na temat bezpieczeństwa inhibitorów TNF $\alpha$   
<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm270849.htm> [dostęp 25.04.2018]
- Hendry 2013** Hendry GJ, Watt GF, Brandon M, Friel L, Turner DE, Lorgelly PK, et al. The effectiveness of a multidisciplinary foot care program for children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis: an exploratory trial. *J Rehabil Med* 2013;45:467-76.
- Humira EMA 2018** [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000481/human\\_med\\_000822.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000481/human_med_000822.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) [dostęp 23.04.2018]
- Prince 2010** Prince FH, Geerdink LM, Borsboom GJ, Twilt M, van Rossum MA, Hoppenreijns EP, et al. Major improvements in health-related quality of life during the use of etanercept in patients with previously refractory juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:138-42.
- Prince 2011** Prince FH, de Bekker-Grob EW, Twilt M, van Rossum MA, Hoppenreijns EP, ten Cate R, et al. An analysis of the costs and treatment success of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: results from the Dutch Arthritis and Biologicals in Children register. *Rheumatology* 2011;50:1131-6.
- Shepherd 2016** Shepherd J, Cooper K, Harris P, Picot J, Rose M. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2016;20(34).
- Tarkiainen 2015** Tarkiainen M, Tynjala P, Vahasalo P, Lahdenne P. Occurrence of adverse events in patients with JIA receiving biologic agents: long-term follow-up in a real-life setting. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(7):1170-6.