



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją**  
**leku Simponi (golimumab)**  
w ramach programu lekowego:  
„Leczenie golimumabem młodzieńczego idiopatycznego  
zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”  
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.9.2018

Data ukończenia: 30 maja 2018 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.) 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. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm. ) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.).

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. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ACR</b>	Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne (ang. American College of Rheumatology)
<b>ACR Pedi</b>	Wskaźnik poprawy choroby w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów; obecnie nazywany JIA ACR (ang. American College of Rheumatology Pediatric)
<b>ADA</b>	adalimumab
<b>ADA+MTX</b>	grupa z leczeniem skojarzonym adalimumabem i metotreksatem
<b>ADRs</b>	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>APD</b>	analiza problemu decyzyjnego
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>bd</b>	brak danych
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
<b>CHAQ</b>	Kwestionariusz oceny zdrowia dzieci (ang. Children Health Assessment Questionnaire)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
<b>CRA</b>	Stowarzyszenie Kanadyjskiej Reumatologów (ang. Canadian Rheumatology Association)
<b>csDMARDs</b>	klasyczne systemowe leki modyfikujące przebieg choroby (ang. classic systemic disease-modifying antirheumatic drugs)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>ERA</b>	zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych (ang. enthesitis-related arthritis)
<b>ETA</b>	etanercept
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GOL</b>	golimumab
<b>GOL+MTX</b>	grupa z leczeniem skojarzonym golimumabem i metotreksatem
<b>GSPR</b>	Niemieckie Stowarzyszenie Reumatologów Dziecięcych (ang. German Society for Pediatric Rheumatology)
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé

<b>HR</b>	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ILAR</b>	Międzynarodowa Liga ds. Walki z Reumatyzmem (ang. International League Against Rheumatism)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>IS</b>	istotny statystycznie
<b>ITT</b>	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat)
<b>JADAS</b>	Wskaźnik aktywności młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ang. Juvenile Arthritis Disease Activity Score)
<b>JIA ACR</b>	Wskaźnik poprawy w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów; dawniej nazywany ACR Pedi (ang. Juvenile Idiopathic Arthritis American College of Rheumatology)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211, z późn. zm.)
<b>LY</b>	lata życia (ang. life years)
<b>ŁZS</b>	łuszczycowe zapalenie stawów
<b>MD</b>	różnica średnich (ang. mean difference)
<b>MIZS</b>	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
<b>MTX</b>	metotreksat
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>n</b>	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
<b>N</b>	liczba pacjentów w grupie
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NLPZ</b>	niesteroidowe leki przeciwzapalne
<b>nMIZS</b>	nielicznostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>pc</b>	powierzchnia ciała
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PICOS</b>	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study)
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLA</b>	placebo
<b>PSR/RSPSSP</b>	Pediatryczna Reumatologiczna Grupa Robocza Portugalskiego Towarzystwa Reumatologicznego i Reumatologiczna Sekcja Portugalskiego Towarzystwa Pediatrycznego ang. Pediatric Rheumatology Working Group of the Portuguese Society of Rheumatology and the Rheumatology Section of the Portuguese Society of Pediatrics
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)

<b>RACGP</b>	Australijskie Towarzystwo Lekarzy Ogólnych (ang. The Royal Australian College of General Practitioners)
<b>RB</b>	korzyść względna (ang. relative benefit)
<b>RCT</b>	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. randomized controlled trial)
<b>RD</b>	bezwzględna różnica ryzyka (ang. risk difference)
<b>RF</b>	czynnik reumatoidalny (ang. rheumatoid factor)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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., poz. 388)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>RZS</b>	reumatoidalne zapalenie stawów
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (ang. standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	czynnik martwicy nowotworów (ang. tumor necrosis factor-alpha)
<b>TOC</b>	tocilizumab
<b>TOC+MTX</b>	grupa z leczeniem skojarzonym tocilizumabem i metotreksatem
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>UPL</b>	uzgodniony program lekowy
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938)
<b>VAS</b>	wizualna skala analogowa (ang. Visual Analogue Scale)
<b>WDS</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>wMIZS</b>	wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytuczne AOTMiT</b>	Wytuczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
<b>ZEKK</b>	zespół ekspertów przy konsultancie krajowym
<b>ZZSK</b>	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	13
3.2. Problem zdrowotny .....	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	19
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	20
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę .....	20
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>21</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy .....	21
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	21
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	22
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy .....	22
4.1.3.1. <b>Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy</b> .....	22
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy .....	25
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy .....	27
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	28
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy .....	28
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	28
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	35
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	41
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	41

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	42
4.3.	Komentarz Agencji .....	46
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>51</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	51
5.1.1.	Opis i struktura modelu Wnioskodawcy .....	51
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	52
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	56
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	56
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	56
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	57
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	64
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy .....	65
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	66
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	68
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	68
5.4.	Komentarz Agencji .....	69
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>71</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy .....	71
6.1.1.	Opis modelu Wnioskodawcy.....	71
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	72
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy.....	74
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy .....	75
6.3.1.	Ocena modelu Wnioskodawcy .....	76
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	78
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	79
6.4.	Komentarz Agencji .....	81
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę.....</b>	<b>82</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>83</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>84</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>85</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>87</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>94</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>95</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>96</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>98</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 13.03.2018  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.1427.2017.10.MC

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Simponi, golimumab, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, 1 wstrzykiwacz 0,5 ml, EAN: 5909990717187;
  - Wnioskowane wskazanie:  
w ramach programu lekowego: „Leczenie golimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”.
- 

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, 1 wstrzykiwacz 0,5 ml: 3 423,00 PLN
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK      \_ NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101

2333 CB Leiden

Holandia

---

Wnioskodawca

MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.

ul. Chłodna 51, 00-867 Warszawa

---





### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Simponi, golimumab, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, 1 wstrzykiwacz 0,5 ml, EAN: 5909990717187
<b>Kod ATC</b>	Kod ATC: L04AB06 Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworu alpha (TNF- $\alpha$ )
<b>Substancja czynna</b>	golimumab
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	„Leczenie golimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”
<b>Dawkowanie</b>	Dzieciom o masie ciała co najmniej 40 kg produkt Simponi należy podawać w dawce 50 mg raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca.
<b>Droga podania</b>	Iniekcja podskórna
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	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- $\alpha$ ), zapobiegając wiązaniu się TNF- $\alpha$ z jego receptorami.

Zródło: ChPL Simponi

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1 października 2009 r. (EMA) Data rozszerzenia wskazania na MIZS: 24 czerwca 2016 r. (EMA)*
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>reumatoidalne zapalenie stawów (ang. Rheumatoid arthritis) – w skojarzeniu z MTX u dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy uzyskali niewystarczającą odpowiedź na leczenie lekami modyfikującymi chorobę w tym MTX oraz u dorosłych pacjentów z ciężkim progresywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy nie byli wcześniej leczeni MTX;</li> <li>młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (ang. Polyarticular juvenile idiopathic arthritis) – w skojarzeniu z MTX u dzieci o masie ciała powyżej 40 kg, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na leczenie MTX;</li> <li>łuszcycowe zapalenie stawów (ang. Psoriatic arthritis) – w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX w leczeniu aktywnej i postępującej postaci łuszcycowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie była niewystarczająca. Produkt Simponi® powoduje spowolnienie postępu uszkodzenia stawów obwodowych u pacjentów z wielostawowym symetrycznym podtypem choroby;</li> <li>spondyloartropatia osiowa (ang. Axial spondyloarthritis). Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ang. Ankylosing spondylitis). Produkt Simponi® jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na konwencjonalne leczenie;</li> <li>osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych (ang. nr-Axial SpA, Non radiographic axial spondyloarthritis). Produkt Simponi® wskazany jest do leczenia osób dorosłych z ciężką, czynną postacią choroby bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami stanu zapalnego (np. podwyższone stężenie białka C-reaktywnego) i/lub wynikami badań rezonansem magnetycznym, u których nie są wskazane lub są nieskuteczne niesteroidowe leki przeciwzapalne;</li> <li>wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ang. Ulcerative colitis). Produkt Simponi® jest wskazany w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, u których standardowe leczenie jest nieskuteczne lub niewskazane.</li> </ul>
<b>Status leku sierocego</b>	Nie

<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania
---------------------------------------	---

Źródło: ChPL Simponi \*W procesie rejestracji leku Simponi FDA uznało, że wyniki badania GO-KIDS są niewystarczające do oceny korzyści-ryzyka stosowania leku Simponi u pacjentów w wieku od 2 do 18 lat z wMIZS, tym samym nie zaakceptowała stosowania terapii we wnioskowanym wskazaniu - patrz komentarz AOTMiT zawarty w rozdz. 4.1.3.2. AWA.

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Simponi (golimumab) nie był dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT we wskazaniu: leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.

Przedmiotem oceny agencji w tym wskazaniu były natomiast technologie alternatywne: tocilizumab, etanercept, adalimumab.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, 1 wstrzykiwacz 0,5 ml: 3 423,00 PLN
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Lek stosowany w ramach programu lekowego
<b>Poziom odpłatności</b>	Bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	Obecnie produkt leczniczy Simponi znajduje się na wykazie leków refundowanych (grupa limitowa 1050.4 blokery TNF – golimumab). Wnioskowane warunki refundacji obejmują pozostanie produktu leczniczego Simponi w obecnej grupie limitowej.
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	„Leczenie golimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”.
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Podczas pierwszej kwalifikacji do programu oraz gdy jest to wskazane w opisie programu, udział pacjenta w programie wymaga uzyskania akceptacji za pośrednictwem aplikacji SMPT przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Do czasu aktualizacji aplikacji SMPT, dopuszcza się udział pacjenta w programie na podstawie akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, uzyskanej w inny sposób niż za pośrednictwem aplikacji SMPT. Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody Zespołu, o którym mowa powyżej.</li> <li>2) Do programu kwalifikuje się pacjentów o masie ciała co najmniej 40 kg, spełniających kryteria rozpoznania: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) wielostawowej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) z co najmniej 5 obrzękniętymi stawami i co najmniej 3 stawami o ograniczonej ruchomości oraz bolesnością, przyspieszonym powyżej normy OB. lub CRP i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 4 w 10-punktowej skali, mimo leczenia dwoma, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym;</li> </ol> </li> <li>3) Do programu kwalifikują się także pacjenci poddani leczeniu MIZS inhibitorem TNF alfa lub tocilizumabem w ramach programu lekowego, u których: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą leku lub</li> <li>b) wystąpiły ciężkie działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub</li> <li>c) stwierdzono brak albo utratę odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach wyłączenia z programu w części dotyczącej MIZS niniejszego programu lekowego).</li> </ol> </li> </ol>

	<ol style="list-style-type: none"> <li>4) Pacjent z rozpoznaniem MIZS, który ukończył 18 rok życia może być leczony, w zależności od obrazu klinicznego choroby na zasadach określonych w programach lekowych dotyczących terapii RZS albo ŁZS, albo ZZSK. Jeśli obraz choroby nie odpowiada jednej z tych postaci, leczenie prowadzone jest w programie dotyczącym MIZS.</li> <li>5) W ramach programu nie dopuszcza się możliwości ponownej kwalifikacji do terapii substancją czynną, którą pacjent był leczony w przeszłości nieskutecznie.</li> <li>6) Kwalifikacja pacjenta do drugiego leku i kolejnych w ramach programu lekowego nie wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego, jeśli jest zgodna z opisem programu.</li> <li>7) Obowiązujące dawki leków modyfikujących przebieg choroby/leków immunosupresyjnych wynoszą dla: metotreksatu - 10-20 mg/m<sup>2</sup>/tydzień (maksymalnie 30 mg/tydzień), sulfasalazyny - 20-50 mg/kg m.c./dobę, cyklosporyny A - 3-5 mg/kg m.c./dobę, chlorochiny (ewentualnie hydroksychlorochiny) - 4-6 mg/kg m.c./dobę, azatiopryny - 1,0-2,5 mg/kg m.c./dobę, jeżeli leczenie jest dobrze tolerowane.</li> <li>8) W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną.</li> <li>9) W przypadku miesiączkujących dziewcząt wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie biologiczne.</li> </ol>
<b>Kryteria stanowiące przeciwwskazania do kwalifikacji do programu:</b>	Przeciwwskazania do udziału w programie wynikają z przeciwwskazań do stosowania określonych w Charakterystykach Produktów Leczniczych poszczególnych substancji czynnych ujętych w programie lekowym, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR.
<b>Czas leczenia w programie</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie.</li> <li>2) Czas leczenia daną substancją czynną w ramach programu przy pierwszym podawaniu leku biologicznego nie może być dłuższy niż 24 miesiące, z zastrzeżeniem pkt 5 ppkt 1 w części dotyczącej MIZS niniejszego programu.</li> <li>3) W przypadku czasowej przerwy w leczeniu daną substancją czynną dłuższej niż miesiąc z przyczyn uzasadnionych klinicznie, czas leczenia i schemat monitorowania ulega wydłużeniu o okres przerwy w podawaniu leku.</li> <li>4) Pacjent będący w trakcie terapii, który ukończył 18 rok życia, może kontynuować terapię w pediatrycznym ośrodku realizującym program lekowy dotyczący leczenia MIZS do czasu jej ukończenia, jednak nie dłużej niż do ukończenia 20 roku życia, po uzyskaniu indywidualnej zgody Dyrektora Oddziału Wojewódzkiego NFZ.</li> </ol>
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie, stwierdzony po 3 pierwszych miesiącach (<math>\pm</math> 14 dni) terapii daną substancją czynną. Adekwatną odpowiedź na leczenie definiujemy jako:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) poprawę o co najmniej 30% od wartości wyjściowych po 3 pierwszych miesiącach terapii według oceny Gianniniego - u pacjentów z rozpoznaniem MIZS z dominującymi objawami ze strony stawów,</li> <li>b) ustąpienie objawów układowych po 3 pierwszych miesiącach terapii - u pacjentów z rozpoznaniem MIZS z dominującymi objawami układowymi;</li> </ol> </li> <li>2) utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzona po kolejnych 3 miesiącach (<math>\pm</math> 14 dni);</li> <li>3) niespełnienie kryteriów poprawy ACR Pediatrie 50 po pierwszych 12 miesiącach (<math>\pm</math> 28 dni) leczenia, a więc niez uzyskanie przynajmniej 50- procentowej poprawy w 3 z 6 następujących parametrów, przy jednoczesnym braku pogorszenia o 50% w więcej niż jednym z poniższych parametrów:       <ol style="list-style-type: none"> <li>a) liczba stawów z czynnym zapaleniem;</li> <li>b) liczba stawów z ograniczeniem ruchomości;</li> <li>c) ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza na 10-centymetrowej skali VAS;</li> <li>d) ocena ogólnego samopoczucia dokonana przez rodzica lub chore dziecko na 10- centymetrowej skali VAS;</li> <li>e) wskaźnik stanu funkcjonalnego dziecka (np. CHAQ);</li> <li>f) laboratoryjny wskaźnik ostrej fazy (OB. lub CRP).</li> </ol> </li> <li>4) utrata kryteriów poprawy ACR Pediatrie 50 w trakcie kolejnych wizyt monitorujących po każdych kolejnych 180 dniach (<math>\pm</math> 28 dni);</li> <li>5) utrzymywanie się przez okres 12 miesięcy kryteriów poprawy ACR Pediatrie 50;</li> <li>6) u pacjentów zakwalifikowanych do leczenia na podstawie pkt 1 ppkt 2c) (MIZS z dominującym zapaleniem błony naczyniowej oka) niespełniających jednocześnie kryteriów kwalifikacji określonych w pkt 1 ppkt 2a) i 2b) oraz 3a) i 3b) - brak uzyskania istotnej klinicznie poprawy w zakresie zapalenia błony naczyniowej oka po pierwszych 12 miesiącach (<math>\pm</math> 28 dni) potwierdzonej badaniem okulistycznym oraz utrzymywanie się istotnej klinicznie poprawy przez okres kolejnych 12 miesięcy;</li> <li>7) wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego oraz zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym prowadzona jest terapia, są przeciwwskazaniami do leczenia daną substancją czynną;</li> <li>8) jeśli u chorego zaprzestano podawania leków z grupy inhibitorów TNF alfa lub tocilizumabu z powodu spełnienia i utrzymywania się kryteriów poprawy ACR Pediatrie 50 i doszło u niego do nawrotu aktywnej choroby w okresie poniżej 12 tygodni, wtedy decyzja o długości leczenia, dawkowaniu i częstotliwości podawania leku biologicznego po nawrocie i ponownym spełnieniu kryteriów poprawy ACR Pediatrie 50, należy do lekarza prowadzącego;</li> </ol>

	9) lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku niespełnienia przez chorego kryteriów poprawy ACR Pediatric 50 zgodnie z pkt 4 ppkt 3, szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby i/lub występowaniem czynników złej prognozy. Bez zgody Zespołu Koordynacyjnego dalsze leczenie daną substancją czynną w przypadku niespełnienia kryteriów ACR Pediatric 50 po 12 miesiącach terapii nie jest możliwe.
<b>Kryteria ponownego włączenia do programu</b>	1) Pacjent, u którego zaprzestano, zgodnie z pkt 4 ppkt 5, podawania substancji czynnej leku biologicznego zastosowanej zgodnie z zapisami programu i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót aktywnej choroby, definiowanej jako brak utrzymywania się kryteriów poprawy ACR Pediatric 50, jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji. 2) Pacjent jest włączany do ponownego leczenia substancją czynną, której zastosowanie spowodowało spełnienie kryteriów poprawy ACR Pediatric 50. 3) Do programu może być ponownie włączony pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu i w opinii lekarza prowadzącego powrót do terapii tą samą substancją czynną nie stanowi ryzyka dla pacjenta.
<b>Dawkowanie</b>	1) Golimumab należy podawać zgodnie z dawkowaniem określonym w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/ACR. 2) Golimumab należy podawać z metotreksatem w skutecznej klinicznie i tolerowanej przez chorego dawce, chyba, że występują przeciwwskazania do stosowania metotreksatu. W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu, należy rozważyć podawanie golimumabu z innym, wymienionym w programie lekiem modyfikującym przebieg choroby/immunosupresyjnym w obowiązującej dawce.
<b>Monitorowanie leczenia</b>	1) W ciągu pierwszych sześciu miesięcy terapii daną substancją czynną, wymienione niżej badania należy wykonać nie rzadziej niż co 90 dni ( $\pm$ 14 dni): a) morfologia krwi, a w przypadku pacjentów leczonych tocilizumabem - morfologia krwi z rozmazem oraz oznaczeniem bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych; b) odczyn Biernackiego (OB); c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); d) stężenie kreatyniny w surowicy; e) AspAT i Al AT; f) stężenie cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, trójglicerydów - u pacjentów leczonych tocilizumabem oraz dokonać oceny skuteczności zastosowanej terapii. Jeżeli terapia jest kontynuowana powyższe powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach ( $\pm$ 28 dni).
<b>Monitorowanie programu</b>	1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo- rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane warunki objęcia refundacją, tj. kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej i poziom odpłatności, są zgodne z zapisami ustawy o refundacji. Wnioskodawca zaproponował RSS. Wnioskowany RSS dla analizy podstawowej Wnioskodawcy jest wystarczający (względem adalimumabu i etanerceptu) oraz niewystarczający (względem tocilizumabu) dla zapewnienia opłacalności kosztowej golimumabu w ocenianym wskazaniu.

Zgodność zapisów programu lekowego z przedłożonymi przez Wnioskodawcę analizami omówiono w rozdziale 4.1.3.2. „Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy – Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków”. Uwagi do uzgodnionego programu lekowego zawarto w rozdz. 8. niniejszej AWA.

W dokumencie EPAR znajduje się uzasadnienie wyboru 40 kg jako wartości odcięcia masy ciała dla stosowania leku Simponi.:

Aby dodatkowo uzasadnić wybór 40 kg jako wartości odcięcia masy ciała u dzieci w celu przejścia z dawkowania opartego na powierzchni ciała (Body Surface Area, BSA) do dawki stałej 50 mg co 4 tygodnie, podmiot odpowiedzialny przedstawił również porównanie symulowanej ekspozycji na wartości, wyłączenie dla masy ciała (od 35 kg do 60 kg co 5 kg)."

Jednakże, z uwagi na brak dostępności wielkości opakowania, umożliwiające dawkowanie leku w zależności od powierzchni ciała, stosowanie produktu w czynnym wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu



stawów będzie ograniczone do populacji, która może korzystać z obecnie dostępnego preparatu, tj. dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg.

Źródło: EPAR Simponi 2016 [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000992/WC500211888.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000992/WC500211888.pdf) [dostęp: 16.04.2018]

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

#### ICD-10: M 08 (młodzieńcze zapalenie stawów)

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) jest najczęstszą, przewlekłą chorobą tkanki łącznej wieku rozwojowego o podłożu immunologicznym. Według definicji ILAR MIZS to heterogenna grupa zapaleń stawów rozpoczynających się przed 16. rokiem życia i trwających co najmniej 6 tygodni.

Wg klasyfikacji ILAR z 2001 r. wyróżnia się kilka postaci MIZS: zapalenie stawów o początku uogólnionym, zapalenie stawów o początku nielicznostawowym (nMIZS), zapalenie stawów o początku wielostawowym (wMIZS), łuszczycowe zapalenie stawów, zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien (ERA), nieodróżnicowane zapalenie stawów. Poniżej omówiono te rodzaje MIZS oceniane w niniejszej AWA.

Zapalenie wielostawowe (ang. polyarthritis) to zapalenie obejmujące pięć lub więcej stawów w pierwszych sześciu miesiącach od diagnozy. Zapalenie wielostawowe może przebiegać z dodatnim (RF+) lub ujemnym (RF-) wynikiem badania na obecność czynnika reumatoidalnego [Puszczewicz 2010, PGE 2016].

W poniższej tabeli przedstawiono typy MIZS wg klasyfikacji ILAR z 1997 roku.

**Tabela 5. Rodzaje młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów**

Rodzaj MIZS	Obraz kliniczny
Zapalenie stawów o początku uogólnionym	Aktywne zapalenie w co najmniej jednym stawie, podwyższona temperatura (39-40°C) występująca codziennie przez co najmniej 14 dni, oraz przynajmniej jeden z niżej wymienionych objawów: zanikająca wysypka, powiększenie węzłów chłonnych, powiększenie wątroby i śledziony, zapalenie błon surowiczych. U części pacjentów występuje zagrażający życiu zespół aktywacji makrofagów. Wyniki badań laboratoryjnych mogą być znacznie podwyższone. Można wyróżnić dwa typy: z dominującymi objawami stawowymi lub układowymi.
Zapalenie skąpostawowe	W pierwszych sześciu miesiącach od diagnozy aktywne zapalenie w mniej niż pięciu stawach, najczęściej występuje w kolanach. Jeżeli po sześciu miesiącach zapalenie nadal obejmuje mniej niż pięć stawów to występuje forma przetrwała. Jeżeli nie, to występuje forma rozszerzająca; u większości pacjentów występuje pozytywny wynik testu na obecność przeciwciał przeciwjądrowych; najczęściej w tej grupie pacjentów MIZS możliwe jest występowanie zapalenia błony naczyniowej oka, którego następstwa mogą być poważne (zaćma, utrata wzroku).
Zapalenie wielostawowe	W pierwszych sześciu miesiącach od diagnozy aktywne zapalenie w co najmniej pięciu stawach, może występować pozytywny wynik testu na obecność czynnika reumatoidalnego, który może rokować cięższy przebieg choroby, mogą występować podwyższone czynniki zapalne.
Łuszczycowe zapalenie stawów	Objawy łuszczycy, zmiany paznokci sugerujące łuszczycę, zapalenie często, oprócz normalnego występowania, obejmuje wszystkie stawy w jednym lub kilku palcach.
Zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien	Zapalenie obejmuje stawy oraz ścięgna (najczęściej kończyn dolnych i ścięgna Achillesa), zapalenie często występuje w stawach kręgosłupa oraz krzyżowo biodrowych, ból pleców, przed wystąpieniem objawów stawowych często występuje ostre zapalenie spojówki.
Nieodróżnicowane zapalenie stawów	Nie spełnia kryteriów żadnego z typów lub spełnia kryteria więcej niż jednej postaci.

### Epidemiologia

MIZS jest chorobą rzadką. Według dostępnych danych w Polsce liczba nowych zachorowań wynosi 7/100 000 dzieci rocznie. MIZS może wystąpić w każdym wieku, ale zachorowania <6 miesiąca życia są niezwykle rzadkie [Puszczewicz 2010, PGE 2016].

**Tabela 6. Młodzieńcze Idiopatyczne Zapalenie Stawów - zapadalność i chorobowość na świecie [Thierry 2014]**

Grupa pacjentów	Zapadalność /100 000 dzieci	Chorobowość /100 000 dzieci
Ogólna	7,8	20,5
Płeć żeńska	10,0	19,4
Płeć męska	5,7	11,0
Zapalenie skąpostawowe	3,7	16,8
Zapalenie wielostawowe	1,6	6,3
Zapalenie wielostawowe z pozytywnym wynikiem testu na obecność czynnika reumatoidalnego	0,4	1,0
Zapalenie wielostawowe z negatywnym wynikiem testu na obecność czynnika reumatoidalnego	1,0	5,4
Zapalenie stawów o początku uogólnionym	0,6	5,1
Łuszczykowe zapalenie stawów	0,5	1,3
Zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien	2,0	4,9

### Przebieg naturalny i rokowanie

MIZS ma charakter przewlekły, z nawracającymi okresami zaostrzeń i poprawy. U dzieci, które zachorowały we wczesnym dzieciństwie, często dochodzi do zaburzeń rozwojowych (niskorosłość, asymetryczne zaburzenia wzrastania kośćca) [PGE 2016].

Wg ACR do czynników złej prognozy w zapaleniu  $\leq 4$  stawów zalicza się: zapalenie stawu biodrowego lub zmiany zapalne w obrębie kręgosłupa szyjnego, zapalenie stawu nadgarstkowego lub skokowego, utrzymujące się długotrwale podwyższone wskaźniki laboratoryjne ostrej fazy, radiologiczne cechy uszkodzenia stawów (zwężenie szpary stawowej, obecność nadżerek, cechy destrukcji) [ACR 2011, PGE 2016]. Do czynników złej prognozy w zapaleniu  $\geq 5$  stawów należą: zapalenie stawu biodrowego lub zmiany zapalne w obrębie kręgosłupa szyjnego, obecność czynnika reumatoidalnego (RF) lub przeciwciał przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi (ACPA), radiologiczne cechy uszkodzenia stawów [ACR 2011].

Rokowanie choroby w nMIZS jest najlepsze. Wskaźnik remisji po 6-10 latach od początku choroby wnosi 23-47%. Duże jest jednak ryzyko powikłań związanych z zapaleniem błony naczyniowej oka, które może prowadzić do keratopatii taśmowej, zaćmy (zwiększone ryzyko o 50%), jaskry (zwiększone ryzyko o ponad 20%), zrostów tylnych lub nawet utraty wzroku [Puszczewicz 2010, ZEKK 2013]. Obserwowano, że zmiany zapalne w narządzie wzroku utrzymywały się mimo leczenia, zwłaszcza w nMIZS, u 75% chorych po 7 latach i prawie u 50% po 24 latach trwania choroby [ZEKK 2013, Puszczewicz 2010].

Rozszerzająca się nMIZS w wieku dorosłym może być traktowana jako reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) [ZEKK 2013]. Zarówno niektóre przypadki nMIZS (starsi chłopcy, HLA-B27+, z nawracającym zapaleniem tęczówki), jak i ERA po latach mogą przejść w pełnoobjawowe ZZSK, z częstszym niż u chorych dorosłych zajęciem stawów obwodowych przy podobnej aktywności choroby mierzonej BASDAI [ZEKK 2013, Puszczewicz 2010]. Powikłaniem ERA może być zapalenie wsierdza, zapalenie aorty z rozwojem wady zastawki aortalnej i skrobiawica [PGE 2016].

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Poniżej zestawiono dane NFZ otrzymane pismem z dnia 20.04.2018 r. znak: DGL.4450.89.2018; 2018.23663.PD dotyczące:

- liczby pacjentów (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta) z rozpoznaniem wg ICD - 10: M08 z rozszerzeniami (określonym u pacjentów jako rozpoznaniem głównym) w latach 2014 - 2017 (z podziałem na lata)

Rok realizacji	Liczba pacjentów
2014	11 082
2015	11 134
2016	11 471
2017	11 027

- liczby pacjentów (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta) z rozpoznaniem wg ICD - 10: M08 - z rozszerzeniami (określonym u pacjentów jako rozpoznanie główne lub współistniejące) leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” w latach 2014 - 2017 (z podziałem na lata)

Rok realizacji	Liczba pacjentów
2014	607
2015	691
2016	716
2017	814

- liczby pacjentów w wieku poniżej 18 r. ż. (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta) leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” w latach 2014 - 2017 (z podziałem na lata)

Rok realizacji	Liczba pacjentów
2014	411
2015	479
2016	508
2017	611

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Guideline Clearinghouse ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov));
- Trip ([www.tripdatabase.com](http://www.tripdatabase.com));
- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (PTR) (<http://www.reumatologia.ptr.net.pl/>)
- European League Against Rheumatism (EULAR) (<https://www.eular.org/>)
- American College of Rheumatology (ACR) (<https://www.rheumatology.org/>),
- portal Termedia <https://www.termedia.pl/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w 16.04.2018 roku. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje we wskazaniu: wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (wMIZS)		
PGE 2016 (Polska)	Tabela. Strategie terapeutyczne w wMIZS		
	Postać MIZS	Leki I rzutu	Ciężki lub nawrotowy przebieg
	Wielostawowa	MTX ± IAS ± NLPZ	inhibitory TNF, anty-IL-6, możliwa konieczność podania innego LMPCh (SSA, CsA, AZT) ± IAS +/- prednizon
	AZT – azatiopryna; CsA – cyklosporyna A; IAS – iniekcje dostawowe steroidów; IL – interleukina; LMPCh – leki modyfikujące przebieg choroby; MTX – metotreksat; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; SSA – sulfasalazyna; TNF – czynnik martwicy nowotworów (tumor necrosis factor)		
ZEKK 2013 (Polska)	Tabela. Zalecenia zespołu ekspertów przy konsultancie krajowym w dziedzinie reumatologii z 2013 roku dot. leczenia wMIZS		
	Postać MIZS	Leki w pierwszej linii leczenia	Leki w przypadku ciężkiego przebiegu lub nawrotu choroby



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje we wskazaniu: wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (wMIZS)		
	Wielostawowa lub skąpostawowa rozszerzająca się	MTX ± IAS ± NLPZ	inhibitory TNFα inne leki modyfikujące chorobę np. cyklosporyna, sulfasalazyna, azatiopryna dodatkowo można zastosować IAS i prednizon
	IAS – iniekcje dostawowe glikokortykosteroidów; MTX – metotreksat; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; TNF – czynnik martwicy nowotworu; IL – interleukina; IVIG – immunoglobuliny.		
	W przypadku czynników złej prognozy należy zastosować intensywniejsze leczenie we wczesnym stadium choroby. W każdej postaci choroby w przypadku zagrożenia życia przy braku skuteczności powyższego leczenia można zastosować przeszczep komórek macierzystych szpiku.		
ZEKK 2009 (Polska)	<p>Ekspertzy zalecają rozpoczęcie leczenia farmakologicznego za pomocą niesteroidowych leków przeciwzapalnych natychmiast po rozpoznaniu MIZS. Po postawieniu dokładnej diagnozy należy jak najszybciej włączyć intensywne i skojarzone leczenie farmakologiczne, ponieważ choroba jest najbardziej aktywna w pierwszych 3 latach od rozpoczęcia. Strategia leczenia zależy od rodzaju i przebiegu choroby. Terapia opiera się na lekach modyfikujących przebieg choroby takich jak metotreksat, cyklosporyna, sulfasalazyna, chlorochina, cyklofosfamid czy azatiopryna. Ponadto stosuje się glikokortykosteroidy pod postacią wlewów dożylnych, doustnie oraz dostawowo. Możliwe jest również zastosowanie immunoglobulin, szczególnie w postaci uogólnionej. Jeżeli pomimo powyższego leczenia nie uzyskuje się poprawy, należy wprowadzić terapię biologiczną. Należy jak najszybciej zmniejszyć aktywność choroby, aby ograniczyć do minimum postępującą dysfunkcję narządu ruchu, wzroku i narządów wewnętrznych oraz zaburzenia rozwojowe.</p> <p>Działanie cytokin prozapalnych zależnych od TNFα odpowiada za większość zmian patologicznych u chorych na MIZS i łuszczycę. Choroba jest najaktywniejsza w pierwszych 3 latach, dlatego nie należy zwlekać z wprowadzeniem terapii biologicznej inhibitorami TNFα u chorych, u których leki modyfikujące przebieg choroby nie przyniosły poprawy. Leki biologiczne mogą być stosowane zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z glikokortykosteroidami i lekami modyfikującymi przebieg choroby np. metotreksatem.</p>		
ACR 2011 (aktualizacja 2013) (USA)	<p>W opublikowanej w 2013 roku aktualizacji wytycznych ACR, większość uwagi skupiono na poprawie wytycznych dotyczących uogólnionego typu MIZS. Wyróżniono, ze względu na występujące objawy, trzy (zamiast dwóch z 2011 roku) typy uogólnionego MIZS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z aktywnymi objawami uogólnionego MIZS i różnym stopniem zapalenia błony maziowej. Aktywne objawy zdefiniowano jako dowolną kombinację: gorączki, krótkotrwałej wysypki, powiększenia węzłów chłonnych, powiększenia wątroby, powiększenia śledziony lub zapalenia błony surowiczej. Rekomendacje leczenia podzielono ze względu na ocenę aktywności choroby według lekarza na 10-stopniowej skali oraz liczbie stawów z aktywnym zapaleniem;</li> <li>• bez aktywnych objawów uogólnionego MIZS, ale z aktywnym zapaleniem błony maziowej. Rekomendacje leczenia podzielono ze względu na liczbę stawów z aktywnym zapaleniem;</li> <li>• z występującym zespołem aktywacji makrofagów, który został zdefiniowany jako dowolna kombinacja następujących objawów: uporczywa gorączka, cytopenie lub spadki liczby komórek (zwłaszcza płytek krwi), zmniejszenie szybkości sedymentacji erytrocytów, hipertrójglicerydemia, niedobór fibrynogenu we krwi, hemofagocytoza, podwyższony poziom transaminazy, koagulopatia, organomegalia, niska aktywność limfocytów NKT, podwyższony poziom ferrytyny oraz dysfunkcje centralnego systemu nerwowego.</li> </ul> <p>W MIZS bez aktywnych cech układowych i z różnym stopniem zapalenia błony maziowej zaleca się rozpoczęcie leczenia inhibitorem TNF-α u pacjentów z &gt;0 liczbą aktywnych stawów po leczeniu metotreksatem lub eflunomidem (poziom dowodów: C), anakinrą (poziom dowodów: D) lub tocilizumabem (poziom dowodów: D).</p>		
CRA 2016 (Kanada)	<p>Zaleca się zastosowanie inhibitorów TNF-α (etanerceptu, infliksymabu, adalimumabu) u pacjentów z nMIZS lub wMIZS, którzy nie odpowiedzieli przez 3-6 miesięcy na leczenie csDMARD.</p> <p>Inne terapie biologiczne, w tym rytuksymab, <b>golimumab</b> i certolizumab, były stosowane u osób dorosłych z reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz w ograniczonej liczbie u dzieci z MIZS. W przypadku dzieci z oporną chorobą można rozważyć stosowanie tych leków off-label.</p>		
PSR/RSPSSP 2012 (aktualizacja 2016) (Portugalia)	<p>Aktywne zapalenie stawów kwalifikuje do leczenia biologicznego, gdy zajęte jest ≥5 stawów w 2 odrębnych okazjach z ≥3 miesięcznym odstępem, pomimo standardowej terapii. Decyzja o rozpoczęciu leczenia biologicznego wcześniej lub u pacjentów z małą liczbą aktywnych stawów, zapaleniem przyczepów ścięgien lub objawami ogólnymi powinna być podejmowana indywidualnie na podstawie czynników prognostycznych, stanu funkcjonalnego i działań niepożądanych leków. Wybór leku biologicznego zależy od podtypu MIZS, wieku dziecka, indywidualnej oceny ryzyka i dostępności leku (rejestracji).</p> <p>Obecnie istnieje sześć leków biologicznych, z różnymi mechanizmami działania, zatwierdzonych do stosowania u pacjentów z MIZS: trzy inhibitory czynnika martwicy nowotworów (TNF) (adalimumab, etanercept i <b>golimumab</b>), jedna interleukina (IL) -1 inhibitor (kanakinumab), jeden inhibitor IL-6 (tocilizumab) i jeden bloker ko-stymulacji komórek T (abatacept).</p> <p>W RCT GO-KIDS wykazano 87% odpowiedź na ACRpedi 30 podczas pierwszej 16 tyg. otwartej fazy leczenia golimumabem, przy jednoczesnym nieosiągnięciu głównego punktu końcowego. Jednakże Europejska Agencja Leków przyjęła pozytywną opinię, zalecając stosowanie podskórnego <b>golimumabu</b> w połączeniu z MTX do leczenia wMIZS u dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg, którzy nie odpowiedzieli adekwatnie na poprzednią terapię z udziałem MTX. Ponadto, opisy przypadków sugerują, że <b>golimumab</b> może być użyteczny do leczenia MIZS związanego z zapaleniem błony naczyniowej oka.</p> <p>Tabela. Leki biologiczne zatwierdzone do stosowania w MIZS</p>		

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje we wskazaniu: wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (wMIZS)																							
	Lek	Zatwierdzone wskazanie	Wiek/masa ciała	Dawka																				
	Abatacept	wMIZS z niewystarczającą odpowiedzią na TNF w połączeniu z MTX	≥6 lat	10 mg/kg 4/4 tydz., i.v.																				
	Adalimumab	wMIZS ERA	≥2 lat ≥6 lat	24 mg/m <sup>2</sup> 2/2 tydz.. s.c. (2-12 lat)																				
	Canakinumab	układowe MIZS	≥2 lat	2 lub 4 mg/Kg 4/4 tydz. s.c.																				
	Etanercept	wMIZS, ERA, młodzieńcze łuszczycowe zapalenie stawów	≥2 lat ≥12 lat ≥12 lat	0.8 mg/kg/tydz. s.c.																				
	<b>Golimumab</b>	wMIZS w połączeniu z MTX	≥40 kg	50 mg raz na mies. s.c.																				
	Tocilizumab	układowe MIZS,  wMIZS	≥2 lat	8 or 12 mg/Kg 2/2 tydz. i.v. 8 or 10 mg/kg 4/4 tydz. s.c.																				
<b>GSPR 2012 (Niemcy)</b>	<p>Wytyczne niemieckie zalecają rozpoczęcie leczenia od niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz glikokortykosteroidów podawanych jako iniekcja dostawowa lub ogólnoustrojowo. Jeżeli takie leczenie nie przyniesie rezultatów należy dołączyć leki modyfikujące chorobę. Lekiem pierwszego wyboru jest metotreksat, ale jeżeli istnieją przeciwwskazania do jego podania lub jest on nieskuteczny należy go zastąpić sulfasalazyną lub leflunomidem. Następnym krokiem, jeżeli choroba nadal utrzymuje swoją aktywność, jest podanie czynników biologicznych takich jak inhibitory TNF<math>\alpha</math>, inhibitory IL-1 i IL-6. Jednak inhibitory TNF<math>\alpha</math> należy podawać z rozwagą. Autorzy wytycznych wśród inhibitorów TNF<math>\alpha</math> wymieniają adalimumab i etanercept. Inhibitory IL-1 (anakinra i kanakinumab) oraz inhibitor IL-6 (tocilizumab) mogą być zastosowane w leczeniu wielostawowego oraz systemowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. W leczeniu wielostawowego MIZS można zastosować również abatacept. Autorzy wytycznych zalecają również stosowanie fizjoterapii na każdym etapie choroby. Informacje o możliwym konflikcie interesów autorów wytycznych zostały umieszczone w publikacji.</p> <p>Tabela. Wytyczne German Society for Paediatric Rheumatology z 2012 roku</p> <table border="1" data-bbox="384 1240 1444 1738"> <thead> <tr> <th data-bbox="384 1240 507 1296">Linia leczenia</th> <th colspan="3" data-bbox="512 1240 1444 1274">Typ MIZS</th> </tr> <tr> <td data-bbox="384 1281 507 1314"></td> <th data-bbox="512 1281 778 1314">Skąpostawowy</th> <th data-bbox="783 1281 1114 1314">Wielostawowy</th> <th data-bbox="1118 1281 1444 1314">Uogólniony</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="384 1321 507 1377">I linia leczenia</td> <td data-bbox="512 1321 778 1377">NLPZ</td> <td data-bbox="783 1321 1114 1377">NLPZ + glikokortykosteroidy dostawowo/systemowo</td> <td data-bbox="1118 1321 1444 1377">NLPZ + gl korytkosteroidy w wysokie dawce systemowo lub podawane pulsacyjnie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="384 1384 507 1462">II linia leczenia</td> <td data-bbox="512 1384 778 1462">NLPZ + glikokortykosteroidy dostawowo</td> <td data-bbox="783 1384 1114 1462">NLPZ + glikokortykosteroidy dostawowo/systemowo + leki modyfikujące chorobę np. MTX</td> <td data-bbox="1118 1384 1444 1462">NLPZ + gl korytkosteroidy w wysokie dawce systemowo lub podawane pulsacyjnie + leki modyfikujące chorobę np. MTX</td> </tr> <tr> <td data-bbox="384 1469 507 1738">III linia leczenia</td> <td data-bbox="512 1469 778 1738">NLPZ + glikokortykosteroidy dostawowo + leki modyfikujące chorobę np. MTX</td> <td data-bbox="783 1469 1114 1738">Przy wysokiej aktywności choroby: NLPZ + glikokortykosteroidy dostawowo/systemowo + leki modyfikujące chorobę np. MTX + inhibitor TNF<math>\alpha</math> Przy niskiej aktywności choroby: NLPZ + glikokortykosteroidy dostawowo/systemowo + inhibitor TNF<math>\alpha</math></td> <td data-bbox="1118 1469 1444 1738">NLPZ + gl korytkosteroidy w wysokie dawce systemowo lub podawane pulsacyjnie + leki modyfikujące chorobę np. MTX + leki biologiczne</td> </tr> </tbody> </table>				Linia leczenia	Typ MIZS				Skąpostawowy	Wielostawowy	Uogólniony	I linia leczenia	NLPZ	NLPZ + glikokortykosteroidy dostawowo/systemowo	NLPZ + gl korytkosteroidy w wysokie dawce systemowo lub podawane pulsacyjnie	II linia leczenia	NLPZ + glikokortykosteroidy dostawowo	NLPZ + glikokortykosteroidy dostawowo/systemowo + leki modyfikujące chorobę np. MTX	NLPZ + gl korytkosteroidy w wysokie dawce systemowo lub podawane pulsacyjnie + leki modyfikujące chorobę np. MTX	III linia leczenia	NLPZ + glikokortykosteroidy dostawowo + leki modyfikujące chorobę np. MTX	Przy wysokiej aktywności choroby: NLPZ + glikokortykosteroidy dostawowo/systemowo + leki modyfikujące chorobę np. MTX + inhibitor TNF $\alpha$ Przy niskiej aktywności choroby: NLPZ + glikokortykosteroidy dostawowo/systemowo + inhibitor TNF $\alpha$	NLPZ + gl korytkosteroidy w wysokie dawce systemowo lub podawane pulsacyjnie + leki modyfikujące chorobę np. MTX + leki biologiczne
Linia leczenia	Typ MIZS																							
	Skąpostawowy	Wielostawowy	Uogólniony																					
I linia leczenia	NLPZ	NLPZ + glikokortykosteroidy dostawowo/systemowo	NLPZ + gl korytkosteroidy w wysokie dawce systemowo lub podawane pulsacyjnie																					
II linia leczenia	NLPZ + glikokortykosteroidy dostawowo	NLPZ + glikokortykosteroidy dostawowo/systemowo + leki modyfikujące chorobę np. MTX	NLPZ + gl korytkosteroidy w wysokie dawce systemowo lub podawane pulsacyjnie + leki modyfikujące chorobę np. MTX																					
III linia leczenia	NLPZ + glikokortykosteroidy dostawowo + leki modyfikujące chorobę np. MTX	Przy wysokiej aktywności choroby: NLPZ + glikokortykosteroidy dostawowo/systemowo + leki modyfikujące chorobę np. MTX + inhibitor TNF $\alpha$ Przy niskiej aktywności choroby: NLPZ + glikokortykosteroidy dostawowo/systemowo + inhibitor TNF $\alpha$	NLPZ + gl korytkosteroidy w wysokie dawce systemowo lub podawane pulsacyjnie + leki modyfikujące chorobę np. MTX + leki biologiczne																					
<b>RACGP 2009 (Australia)</b>	<p>Australijskie wytyczne zostały opublikowane przez The Royal Australian College of General Practitioners w 2009 roku (RACGP 2009). Autorzy bardzo dużo uwagi poświęcają roli lekarza pierwszego kontaktu oraz wczesnej diagnozie MIZS. Jest to niezwykle ważne, ponieważ utrzymujący się stan zapalny błony maziowej prowadzi do zniszczenia i deformacji stawu. Dlatego wczesna diagnoza pozwala na szybkie podjęcie terapii, która umożliwi normalny wzrost i rozwój dziecka. Wstępna diagnoza powinna być oparta na zebranych wywiadzie i badaniu pacjenta. Dokładny wywiad powinien obejmować m.in. okoliczności, czas trwania, czas występowania oraz dokładną lokalizację objawów. Ponadto należy wykluczyć inne choroby m.in. poinfekcyjne lub septyczne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie szpiku, nowotwory kości, gorączkę reumatyczną. Badanie pacjenta powinno obejmować wszystkie stawy a ponadto należy ocenić m.in. funkcjonowanie ścięgien oraz mięśni, długość nóg oraz parametry rozwoju fizycznego dziecka.</p>																							

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje we wskazaniu: wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (wMIZS)
	<p>Jeżeli podejrzewa się MIZS należy rozważyć wykonanie dodatkowych testów laboratoryjnych takich jak szybkość sedymentacji erytrocytów, stężenie białka C-reaktywnego, morfologia krwi, test na obecność czynnika reumatoidalnego i przeciwciał przeciwjądrowych. Autorzy zalecają również wykonanie badania rentgenowskie, jednak w początkowym stadium choroby może nie być widocznych objawów.</p> <p>Autorzy zalecają konsultację z reumatologiem dziecięcym, jeżeli objawy utrzymują się przez cztery tygodnie. Lekarz reumatolog zastosuje dalsze leczenie.</p> <p>Zalecane początkowe interwencje, które lekarz pierwszego kontaktu może zastosować to proste leki przeciwbólowe takie jak paracetamol, słabe leki opioidowe oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne. Ponadto lekarz pierwszego kontaktu powinien zalecić dietę bogatą w wapń lub suplementację wapniem i witaminą D i nieobciążające ćwiczenia.</p> <p>Wytyczne te są skierowane przede wszystkim do lekarzy pierwszego kontaktu, dlatego skupiają się na początkowej diagnozie i leczeniu pierwszych objawów. Wytyczne nie zawierają dalszych schematów leczenia. Wytyczne The Royal Australian College of General Practitioners dalszą diagnozę i zaawansowane leczenie pozostawiają wyspecjalizowanym lekarzom reumatologom. Brak informacji o konflikcie interesów autorów wytycznych.</p>

Odnaleziono 7 wytycznych klinicznych, które zalecają stosowanie inhibitorów TNF- $\alpha$  w leczeniu MIZS. Zarówno w polskich, jak i zagranicznych wytycznych zalecano je u pacjentów z ciężkim i nawrotowym wMIZS z czynnikami złej prognozy, po nieskuteczności csDMARD.

Golimumab został wymieniony w dwóch wytycznych:

- W wytycznych kanadyjskich (CRA 2016) wskazano, że inne terapie biologiczne, w tym rytuksymab, **golimumab** i certolizumab, były stosowane u osób dorosłych z reumatoidalnym zapaleniem stawów oraz w ograniczonej liczbie u dzieci z MIZS. W przypadku dzieci z oporną chorobą można rozważyć stosowanie tych leków off-label.
- W wytycznych portugalskich (PSR/RSPSSP 2016) wskazano, że obecnie istnieje sześć leków biologicznych, z różnymi mechanizmami działania, zatwierdzonych do stosowania u pacjentów z MIZS, w tym m.in: trzy inhibitory czynnika martwicy nowotworów (TNF) (adalimumab, etanercept i **golimumab**). W RCT GO-KIDS wykazano 87% odpowiedź na ACRPedi 30 podczas pierwszej 16 tyg. otwartej fazy leczenia golimumabem, przy jednoczesnym nie osiągnięciu głównego punktu końcowego. Jednakże Europejska Agencja Leków przyjęła pozytywną opinię, zalecając stosowanie podskórnego golimumabu w połączeniu z MTX do leczenia wMIZS u dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg, którzy nie odpowiedzieli adekwatnie na poprzednią terapię z udziałem MTX. Ponadto, opisy przypadków sugerują, że golimumab może być użyteczny do leczenia MIZS związanego z zapaleniem błony naczyniowej oka.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 8. Stanowisko organizacji reprezentujących pacjentów w sprawie refundacji leku Simponi (golimumab)

Stanowisko Pani Jolanty Grygielskiej, Prezes Zarządu Głównego Stowarzyszenia Reumatyków i ich Sympatyków	
Proszę określić najbardziej dotkliwe objawy ocenianych stanów klinicznych z punktu widzenia chorego	Dolegliwości bólowe, obrzęk stawów, ograniczenie ruchomości stawów uniemożliwiają normalne funkcjonowanie chorego na MIZS, prowadząc do odosobnienia z grupy rówieśniczej i stanów depresyjnych.
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	Nieskuteczność leczenia w części przypadków. W przypadku dzieci kłopotliwe jest stosowanie leków podawanych codziennie i podawanych w zastrzykach.
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianych wskazaniach	Ułatwienie dostępności leku dla zakwalifikowanych do programu lekowego pacjentów - np. odbiór leku w aptece blisko domu
Proszę wskazać, odnośnie których aspektów choroby pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii.	Zmniejszenie dolegliwości chorobowych i podniesienie jakości życia
Proszę wskazać, jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Z zaproponowanego programu lekowego nie wynika, czy omawiany lek będzie dopisany do programu B.33, czy będzie w oddzielnym programie lekowym. W przypadku drugiego rozwiązania wątpliwość budzi swoboda przechodzenia pomiędzy programami lekowymi jak było to wcześniej w funkcjonujących równolegle dwóch programach lekowych B.33 i B.45.
Inne uwagi.	W kolumnie Badania diagnostyczne... pkt. 2 ppkt. 1) wpisana jest kwalifikacja do leczenia tocilizumabem, co nie dotyczy tego programu

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 2018-04-26 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.32), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu MIZS są: adalimumab, tocilizumab i etanercept dostępne w ramach programu lekowego B.33. „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”

Szczegółowe dane przedstawiono w załączniku do niniejszej AWA.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
adalimumab, etanercept, tocilizumab	<p>„Wnioskowane wskazanie preparatu Simponi® to leczenie dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie metotreksatem.</p> <p>W wytycznych klinicznych w leczeniu przypadków, w których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie metotreksatem, zaleca się zastosowanie biologicznych substancji immunosupresyjnych takich jak inhibitory TNF<math>\alpha</math> oraz inhibitory IL-1 lub IL-6.</p> <p>W Polsce w przypadku leczenia dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie stosuje się leczenie w ramach programu lekowego biologicznymi substancjami immunosupresyjnymi: adalimumabem, etanerceptem lub tocilizumabem w połączeniu z lekiem modyfikującym przebieg choroby np. metotreksatem, który jest lekiem pierwszego wyboru.</p> <p>Adalimumab, etanercept oraz tocilizumab są refundowane w ramach programu lekowego B.33. „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”.</p> <p>Golimumab w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej byłby stosowaną w tej samej linii leczenia oraz w tym samym programie lekowym technologią alternatywną dla adalimumabu, etanerceptu i tocilizumabu.</p> <p>Inne technologie stosowane w leczeniu MIZS takie jak glikokortykosteroidy, niesteroidowe leki przeciwzapalne czy leki modyfikujące przebieg choroby nie mogą być komparatorem dla golimumabu ponieważ są stosowane na wcześniejszym etapie leczenia. Inhibitory TNF<math>\alpha</math>, w tym golimumab, są stosowane dopiero gdy uzyskana odpowiedź na wcześniejsze leczenie jest niewystarczająca.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe argumenty jako komparator dla ocenianej technologii wybrano adalimumab, etanercept oraz tocilizumab.”</p>	<p><b>Wybór komparatora uznano za zasadny.</b></p> <p>Wybrane komparatory stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych oraz są technologiami medycznymi obecnie w Polsce refundowanymi.</p> <p>Komparatory przyjęte dla AKL, AE i BIA są spójne.</p>

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną Wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

##### Cel analizy klinicznej wg Wnioskodawcy

„Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Simponi (golimumab) w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) u dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie metotreksatem (MTX). Interwencją porównawczą dla Simponi są leki refundowane w programie lekowym leczenia MIZS, czyli adalimumab, tocilizumab i etanercept.”

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Pacjenci o masie ciała powyżej 40 kg z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie metotreksatem.	Niespełnienie kryteriów włączenia	Brak uwag
Interwencja	Golimumab stosowany zgodnie z ChPL	Niespełnienie kryteriów włączenia	Brak uwag
Komparatory	Adalimumab Etanercept Tocilizumab stosowane zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie RZS i MIZS o przebiegu agresywnym”	Niespełnienie kryteriów włączenia	Brak uwag
Punkty końcowe	<u>Ocena skuteczności:</u> Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź JIA ACR30/50/70/90 Średnia procentowa zmiana poszczególnych składowych odpowiedzi JIA ACR: liczby stawów z aktywnym zapaleniem stawów liczby stawów z ograniczeniem ruchomości ogólnej oceny aktywności choroby przez lekarza ogólnej oceny dobrostanu przez pacjenta/rodzica oceny funkcjonowania fizycznego wg skali CHAQ-DI Oceny markerów stanu zapalnego Odsetek pacjentów z zaostrzeniem choroby Czas do zaostrzenia choroby Odsetek pacjentów z brakiem aktywności choroby Odsetek pacjentów z remisją choroby <u>Ocena bezpieczeństwa:</u> Zdarzenia niepożądane łącznie, Ciężkie zdarzenia niepożądane, Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału w badaniu, Zakażenia i ciężkie zakażenia, Pozostałe zdarzenia niepożądane.	Niespełnienie kryteriów włączenia	Zgodnie z zapisami UPL ocena skuteczności leczenia będzie dokonywana na podstawie uzyskania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR Pedi50. Jest to jeden z punktów końcowych uwzględnionych w AKL Wnioskodawcy. Przedstawione punkty końcowe pokrywają się z informacjami przedstawionymi w wytycznych klinicznych oraz opinią eksperta i na ich podstawie możliwa jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii.
Typ badań	Kontrolowane badanie kliniczne z fazą randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego. Wyniki faz przedłużonych z badań randomizowanego odstawienia, Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (badania obserwacyjne o najwyższej wiarygodności);	Tradycyjne badania randomizowane (konstrukcja niezgodna z konstrukcją badania GO-KIDS) Badania kliniczne bez randomizacji, Badania kliniczne niekontrolowane, Opisy i serie przypadków, Artykuły przeglądowe i poglądowe;	Brak uwag



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	Uwagi oceniającego
Inne kryteria	Publikacje pełnotekstowe*, Pełne raporty z badań klinicznych.  *w przypadku braku danych umożliwiających przeprowadzenia analizy ilościowej wyników poszukiwano danych na stronie clinicaltrials.gov publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim	Badania wtórne (przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2011 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych) Listy do redakcji. Publikacje w językach innych niż angielski, polski, niemiecki i francuski	Brak uwag

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w:

- MEDLINE przez PubMed;
- Embase przez Elsevier;
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

Jako datę wyszukiwania podano 25.05.2017 (aktualizacja 23.04.2018) roku. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji oraz jednostki chorobowej. Przeszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 16.05.2018 r.

W wyniku wyszukiwania analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączono 4 pierwotne badania z randomizacją, w tym:

- 1 badanie porównujące golimumab z placebo (GO-KIDS) oraz;
- celem przeprowadzenia porównania z komparatorami 3 badania porównujące: adalimumab z placebo (Lovell 2008a), etanercept z placebo (Lovell 2000), tocilizumab z placebo (CHERISH).

##### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Wszystkie cztery badania kliniczne miały konstrukcję badania z randomizowanym odstawieniem leczenia aktywnego (badanie typu withdrawal trial). Każde z badań uwzględniało trzy fazy leczenia:

- Fazę I, inaczej fazę wstępną, w której wszyscy pacjenci przyjmowali badany lek przez okres 16 tygodni (GOL, ADA, TOC) lub 12 tygodni (ETA).
- Fazę II, inaczej fazę randomizowanego odstawienia, w której pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie w fazie I (we wszystkich badaniach stosowano to samo kryterium odpowiedzi na leczenie – uzyskanie odpowiedzi według kryterium JI ACR30) byli randomizowani do zaślepionej kontynuacji lub odstawienia leczenia aktywnego. Pacjenci przydzieleni do grupy z odstawieniem leczenia aktywnego otrzymywali placebo. Poszczególne badania różniły się długością fazy randomizowanej: od 16 tyg. (ETA), poprzez 24 tyg. (TOC) do 32 tyg., czyli dwa razy dłużej niż dla ETA (ADA, GOL).
- Fazę III, inaczej fazę przedłużoną, w której wszyscy pacjenci mieli możliwość kontynuacji leczenia aktywnego stosowanego w fazie I w sposób otwarty.

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Metoda badania	Punkty końcowe
<b>GO-KIDS</b>	33 ośrodki w 12 państwach Ameryki Północnej, Ameryki Południowej oraz Europy	Faza I: N=173 Faza II: N=154 Faza III: N=145	Faza I: 16 tygodni Faza II: 32 tygodnie Faza III: przerwana w 112 tygodniu	Faza I: Pacjenci w wieku 2-17 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, bez objawów systemowych, u których choroba pozostała aktywna pomimo stosowania metotreksatu.  Faza II: Pacjenci, którzy osiągnęli poprawę wg JIA ACR30 w fazie I.  Faza III: Pacjenci, którzy ukończyli fazę II	Faza I: GOL w dawce 30 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała (maksymalnie 50 mg/dawka) co 4 tygodnie w postaci iniekcji podskórnej (N=173) oraz metotreksat w dawce 10-30 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała tygodniowo.  Faza II: grupa eksperymentalna (N=78) kontynuowała przyjmowanie GOL w takiej samej dawce jak w fazie I oraz metotreksat w dawce 10-30 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała tygodniowo.  Faza III: Dawkowanie tak jak w fazie I.	Faza II: grupa kontrolna (N=76) przyjmowała placebo oraz metotreksat w dawce 10-30 mg/m <sup>2</sup> powierzchni ciała tygodniowo.	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie typu withdraw trial z otwartą fazą wprowadzającą oraz otwartą fazą przedłużoną	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek pacjentów bez zaostrzenia choroby w trakcie II fazy badania (między 16 a 48 tygodniem badania) przyjmujących golimumab + MTX w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo + MTX</li> </ul> <u>Drugorzędowe punkty końcowe</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek pacjentów, którzy uzyskali poprawę wg JIA ACR30%, JIA ACR50%, JIA ACR70% oraz JIA ACR90,</li> <li>zmiany w kryteriach odpowiedzi wg ACR w MIZS względem wartości wyjściowych,</li> <li>odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą oraz w remisji choroby</li> <li>w analizie post-hoc: wskaźnik aktywności młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ang. Juvenile Arthritis Disease Activity Score, JADAS).</li> </ul>
<b>Lovell 2008a</b>	31 ośrodków w USA i Europie	Faza I: N=171 (grupa ADA + MTX n=85; grupa ADA n=86)  Faza II: N=133 (grupy: ADA + MTX n=38; placebo + MTX n=37; ADA n=30; placebo n=28)  Faza III: N=128 (grupa ADA + MTX n=71; grupa ADA n=57)	Faza I: 16 tyg. Faza II: 32 tyg. Faza III: 104 tyg	Faza I: pacjenci w wieku 4-17 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, którzy uzyskali niedostateczną odpowiedź na leczenie niesteroidowymi środkami przeciwzapalnymi.  Faza II: pacjenci, którzy osiągnęli poprawę wg JIA ACR30 w fazie I  Faza III: Pacjenci, którzy ukończyli fazę II.	Faza I otwarta: ADA+MTX N=85; ADA N=86. ADA w dawce 24 mg/m <sup>2</sup> pc. (maksymalnie 40 mg/dawkę) co drugi tydzień., MTX co najmniej 10 mg/m <sup>2</sup> pc. tygodniowo.  Faza II randomizowana podwójnie zaślepienie: Grupa: ADA+MTX: N=38 Grupa: ADA: N=30  Faza III otwarta: w początkowym etapie grupy i dawkowanie jak w fazie I. W późniejszym etapie stała dawka adalimumabu (20 mg dla pacjentów o masie ciała poniżej 30 kg oraz 40 mg dla pacjentów o masie ciała powyżej 30 kg.	Faza II randomizowana podwójnie zaślepienie : grupa placebo +MTX N=37; grupa placebo N=28)	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie typu withdraw trial z otwartą fazą wprowadzającą oraz otwartą fazą przedłużoną	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek pacjentów z grupy nieprzyjmującej MTX z zaostrzeniem choroby podczas II fazy badania (między 16 a 48 tygodniem).</li> </ul> <u>Drugorzędowe punkty końcowe</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poprawy wg JIA ACR30%/50%/70%/90%;</li> <li>odsetek pacjentów z zaostrzeniem choroby przyjmujących MTX w fazie II,</li> <li>czas do momentu wystąpienia zaostrzenia choroby w fazie II.</li> </ul>

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Metoda badania	Punkty końcowe
<b>Lovell 2000</b>	10 ośrodków w USA	Faza I: N=69 Faza II: N=51 Faza III: N=58	Faza I: 3 miesiące (12 tyg.) Faza II: 4 miesiące (16 tyg.) Faza III: 8 lat ciągłego przyjmowania etanerceptu	Faza I: pacjenci w wieku 4-17 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, którzy uzyskali niedostateczną odpowiedź na leczenie niesteroidowymi środkami przeciwzapalnymi oraz metotreksatem w dawce co najmniej 10mg/m <sup>2</sup> pc. Faza II: pacjenci, którzy osiągnęli poprawę wg JIA ACR30 w fazie II. Faza III: Wszyscy pacjenci, którzy rozpoczęli fazę I mogli wziąć udział w fazie III.	Faza I: otwarta: wszyscy pacjenci (N=69) otrzymywali ETA w dawce 0,4 mg/kg (maksymalnie 25 mg/dawkę) masy ciała 2 razy w tygodniu. Faza II: randomizowana, podwójnie zaślepią: pacjenci, którzy osiągnęli poprawę wg JIA ACR30 po I fazie zostali randomizowani do grupy otrzymującej ETA (N=25) w takiej samej dawce jak w fazie I do 4 miesięcy lub do wystąpienia zaostrzenia choroby. Faza III: Dawkowanie tak jak w fazie I.	Faza II: pacjenci, którzy osiągnęli poprawę wg JIA ACR30 po I fazie zostali randomizowani do grupy otrzymującej placebo (N=26)	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepię badanie typu withdraw trial z otwartą fazą wprowadzającą oraz otwartą fazą przedłużoną	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> • odsetek pacjentów z zaostrzeniem choroby podczas II fazy badania (między 12 a 28 tyg.). <u>Drugorzędowe punkty końcowe</u> • odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poprawę wg JIA ACR30%/50%/70%, • zmiany w kryteriach odpowiedzi wg ACR w MIZS względem wartości wyjściowych.
<b>CHERISH</b>	58 ośrodków w Australii, Kanadzie, Europie, Rosji, USA oraz Ameryce Łacińskiej	Faza I: N=188 Faza II: N=163 Faza III: N=160	Faza I: 16 tyg. Faza II: 24 tyg. Faza III: 64 tyg.	Faza I: pacjenci w wieku 2-17 lat z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów o przebiegu wielostawowym, którzy uzyskali niedostateczną odpowiedź na leczenie metotreksatem Faza II: pacjenci, którzy osiągnęli poprawę wg JIA ACR30 w fazie I. Faza III: Pacjenci, którzy ukończyli fazę II lub doznali zaostrzenia choroby.	I faza: TOC w dawce 10 mg/kg (n=35) lub 8mg/kg (n=34) u pacjentów o masie poniżej 30kg TOC w dawce 8 mg/kg u pacjentów o masie ciała powyżej 30 kg (n=119). W II fazie n=82 pacjentów otrzymywało TOC w takich samych dawkach jakie otrzymywali w I fazie. Faza III: takie same dawki jak w fazie I.	w II fazie N=81 pacjentów otrzymywało placebo	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepię badanie typu withdraw trial z otwartą fazą wprowadzającą oraz otwartą fazą przedłużoną	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> • odsetek pacjentów z zaostrzeniem choroby podczas II fazy badania (między 16 a 40 tyg.). <u>Drugorzędowe punkty końcowe</u> • odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poprawę wg JIA ACR30%/50%/70%/90%, • zmiany w kryteriach MIZS, • odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 4.2 „Wyniki przeglądu badań pierwotnych” AKL Wnioskodawcy.



#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Ocenę wiarygodności badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w Cochrane Handbook.

Badanie GO-KIDS, charakteryzowało się niskim ogólnym ryzykiem błędu systematycznego. Badanie etanerceptu również charakteryzowało się niskim ogólnym ryzykiem błędu systematycznego. Badania dla adalimumabu i tocilizumabu charakteryzowały się niskim oraz nieznanym ogólnym ryzykiem błędu systematycznego.

Tabela 12. Wyniki oceny ryzyka błędu systematycznego randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy wg Cochrane

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
GO-KIDS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Lovell 2008a	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Nieznane	Niskie	Nieznane
Lovell 2000	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
CHERISH	Niskie	Nieznane	Niskie	Nieznane	Niskie	Niskie	Nieznane

Ponadto Wnioskodawca przedstawił opis elementów metodyki badań w skali Jadad.

Badania dla golimumabu, adalimumabu oraz etanerceptu były poprawnie zaprojektowanymi, kontrolowanymi próbami klinicznymi z randomizacją i uzyskały po 5 punktów w skali Jadad. Badanie tocilizumabu CHERISH uzyskało cztery punkty, a obniżenie wyniku było efektem braku opisu metody zaślepienia.

#### Ograniczenia jakości badań według Wnioskodawcy:

- „Ograniczeniem niniejszej analizy jest fakt, iż populacja pacjentów biorących udział we włączonych badaniach różni się od populacji zdefiniowanej w PICOS (populacji docelowej). Populacja docelowa obejmuje dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie metotreksatem (populacja zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym). Natomiast populacja pacjentów włączonych do badania GO-KIDS (badanie rejestracyjne golimumabu) oraz badań komparatorów uwzględnia również dzieci z masą ciała poniżej 40 kg. Tym samym populacja docelowa stanowi podgrupę osób biorących udział w badaniach zakwalifikowanych do przeglądu.
- Ograniczeniem analizy, wpływającym na heterogeniczność zakwalifikowanych badań, jest sposób postępowania z pacjentami z grupy placebo, u których odnotowano zaostrzenie choroby w fazie randomizowanej. W każdym z badań w przypadku zaostrzenia choroby u pacjentów stosujących placebo w fazie randomizowanej była możliwość ponownego włączenia terapii lekiem biologicznym. Jednakże w badaniu GO-KIDS w przypadku takich pacjentów wznowienie podawania golimumabu odbywało się w ramach fazy randomizowanej. Tym samym wyniki z ramienia placebo + MTX uwzględniają dane pacjentów leczonych do końca fazy randomizowanej placebo (56,6%; 43/76), jak również i tych którzy w trakcie fazy randomizowanej wrócili do stosowania golimumabu (43,4%; 33/76). Natomiast w badaniach komparatorów tacy pacjenci przerywali udział w fazie randomizowanej i przechodzili do fazy przedłużonej, w której ponownie otrzymywali badany lek.
- Ograniczeniem niniejszej analizy jest również fakt, iż dawkowanie badanych leków biologicznych nie jest w pełni zgodne z dawkowaniem zalecanym w ChPL, a tym samym nie jest w pełni zgodne z zapisami programu lekowego B.33 „Leczenie RZS i MIZS o przebiegu agresywnym”. Według ChPL golimumab należy podawać dzieciom o masie ciała powyżej 40 kg w dawce 50 mg na dawkę, podczas gdy w badaniu dawka była zależna od powierzchni ciała pacjenta a 50 mg było dawką maksymalną. W przypadku adalimumabu, według ChPL, dzieciom powyżej 12 roku życia należy podawać maksymalną dawkę stosowaną w badaniu. Dzieciom w wieku od 2 do 12 lat należy podawać dawkę zgodną z dawką w badaniu. Jedyną różnicą jest dawka maksymalna u dzieci poniżej 4 roku życia wynosząca 20 mg (według ChPL). Dawkowanie etanerceptu w ChPL jest rozszerzone o możliwość podania podwójnej dawki raz w tygodniu (0,8 mg/kg masy ciała, maksymalnie 50 mg na dawkę). Dawkowanie tocilizumabu w ChPL, w przeciwieństwie do dawkowania w badaniu, nie przewiduje podawania 8 mg/kg masy ciała raz na 4 tygodnie pacjentom ważącym poniżej 30 kg, tylko dawkowanie 12 mg/kg m.c. raz na dwa tygodnie.

- Zakwalifikowane badania pierwotne różniły się pod względem leków/dawek leków stosowanych w ramach terapii towarzyszącej leczeniu biologicznemu. Protokoły badań zakładały możliwość stosowania leków towarzyszących w czasie trwania terapii takich jak NLPZ, kortykosteroidy oraz MTX. We wszystkich badaniach dozwolone były stałe dawki NLPZ. Maksymalna dozwolona dawka kortykosteroidów była jednakowa w każdym badaniu, jednakże badania różniły się pod względem: odsetka pacjentów przyjmujących kortykosteroidy oraz średniej stosowanej dawki kortykosteroidów (patrz Tab. 13). Ponadto zakwalifikowane badania różniły się pod względem możliwości przyjmowania metotreksatu w trakcie badania. W badaniu golimumabu oraz w jednej (uwzględnionej w analizie) podgrupie badania adalimumabu wszyscy pacjenci przyjmowali MTX. W badaniu tocilizumabu większość pacjentów (79%) przyjmowało MTX. Natomiast w badaniu etanerceptu stosowanie MTX nie było dozwolone w trakcie badania i u pacjentów leczonych MTX przed włączeniem do badania musiało zostać przerwane na co najmniej 14 dni przed rozpoczęciem badania.
- Włączone badania różniły się pod względem czasu trwania poszczególnych faz. W przypadku fazy wstępnej te różnice są niewielkie i dotyczą tylko badania etanerceptu, w ramach którego faza wstępna trwała 12 tygodni a w pozostałych badaniach 16 tygodni. Większe różnice natomiast występują w czasie trwania faz randomizowanych. Faza randomizowana w badaniu etanerceptu trwała 16 tygodni, w badaniu tocilizumabu 24 tygodnie a w badaniach golimumabu oraz adalimumabu faza randomizowana trwała po 32 tygodnie, a więc dwa razy dłużej niż w badaniu etanerceptu.”

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- W badaniu golimumabu wzięło udział więcej pacjentów z początkowo zdiagnozowanym typem wielostawowym (71,7%) oraz mniej pacjentów z początkowo zdiagnozowanym systemowym typem (6,9%) niż w badaniu etanerceptu odpowiednio 58% pacjentów z typem wielostawowym oraz 32% z typem systemowym. Dla pozostałych badań (Lovell 2008a oraz CHERISH) nie odnaleziono dokładnego podziału pacjentów ze względu na pierwotnie zdiagnozowany typ młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.
- W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań pierwotnych nie odnaleziono badań dla golimumabu oraz komparatorów przeprowadzonych wyłącznie w populacji pediatrycznej z wMIZS o masie ciała co najmniej 40 kg. Z tego względu do analizy klinicznej włączono badania pierwotne analizowanych technologii medycznych przeprowadzone w populacji szerszej od wnioskowanej, czyli uwzględniającej również dzieci z niższą masą ciała. Tym samym analiza kliniczna nie jest w pełni zgodna z zapisami uzgodnionego programu lekowego.
- Nie odnaleziono badań dla golimumabu oraz komparatorów, w których dawkowanie było w pełni zgodne z dawkowaniem określonym w ChPL. Tym samym analiza kliniczna nie jest w pełni zgodna z zapisami uzgodnionego programu lekowego oraz obecnie finansowanego programu lekowego B.33. „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”.
- W przypadku badania GO-KIDS nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie (IS) między grupą kontynuującą leczenie aktywne (grupa golimumabu) a grupą z odstawieniem leczenia aktywnego (grupa placebo) dla pierwszorzędnego punktu końcowego – odsetek pacjentów z zaostrzeniem choroby, czas do zaostrzenia choroby w fazie II (randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego) oraz drugorzędowych punktów końcowych – odpowiedź na leczenie wg kryterium ACR Pedi 30, 50, 70, 90; odsetek pacjentów z remisją MIZS. Ponadto w przypadku punktów końcowych ACR Pedi 30, 50 wyższe odsetki pacjentów z odpowiedzią na leczenie uzyskano w grupie placebo. Dla porównania w przypadku uwzględnionych w analizie klinicznej technologii alternatywnych dla większości z ww. punktów końcowych uzyskane wyniki były korzystniejsze względem placebo (np. dla pierwszorzędnego punktu końcowego – odsetek pacjentów z zaostrzeniem choroby oraz czas do zaostrzenia choroby uzyskano IS przewagą adalimumabu, etanerceptu i tocilizumabu nad placebo). Jednocześnie należy zaznaczyć, że dla pierwszorzędnego punktu końcowego: odsetek pacjentów z zaostrzeniem choroby oraz czas do zaostrzenia choroby w fazie II (randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego) wyniki z ramienia placebo + MTX nie uwzględniają pacjentów, którzy w trakcie fazy randomizowanej wrócili do stosowania golimumabu (wyniki z ramienia placebo + MTX uwzględniają wyłącznie pacjentów z grupy placebo + MTX).

Należy mieć na uwadze, że obserwowane różnice w efektywność klinicznej porównywanych terapii mogą wynikać z odmiennego projektu badań. W każdym z badań w przypadku zaostrzenia choroby u pacjentów stosujących placebo w fazie randomizowanej była możliwość ponownego włączenia terapii lekiem biologicznym. Jednakże w badaniu GO-KIDS w przypadku takich pacjentów wznowienie podawania golimumabu odbywało się w ramach fazy randomizowanej.

- Jakość życia pacjentów włączonych do badania GO-KIDS badano jedynie w fazie I (wstępnej): aktywne leczenie wszystkich pacjentów włączonych do badania. Jakość życia mierzono za pomocą kwestionariusza CHAQ (ang. Childhood Health Assessment Questionnaire) umożliwiającego choremu samodzielną ocenę zdolności wykonania poszczególnych czynności oraz skali VAS (ang. Visual Analogue Scale, wizualna skala analogowa) dla ogólnej oceny aktywności choroby według lekarza i ogólnej oceny dobrostanu dziecka według rodzica.
- Wnioskodawca zasugerował korzyść terapeutyczną wynikającą ze stosowania golimumabu + metotreksatu w porównaniu z samym metotreksatem w podgrupie pacjentów z podwyższonym CRP. Sugestia ta była jednak oparta na ocenie skuteczności w podgrupach i mogła być spowodowana przypadkiem.
- W procesie rejestracji leku Simponi FDA w 2017 roku wydało dokument „Cross-Discipline Team Leader Review / Division Director Summary Review”, w którym wskazuje, że zarówno analiza kliniczna, jak i statystyczna badania GO-KIDS nie dostarczyła dowodów potwierdzających skuteczność badanego schematu dawkowania golimumabu + metotreksatu w porównaniu z samym metotreksatem w populacji pacjentów z MIZS, w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego, w którym nie odnotowano różnic dla odsetka pacjentów z zaostrzeniem MIZS.

Ponadto według FDA, wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych, w tym poprawa objawów przedmiotowych i podmiotowych, brak aktywności choroby i remisja kliniczna były zgodne z pierwszorzędowym punktem końcowym i nie potwierdziły klinicznej skuteczności golimumabu + metotreksatu w porównaniu z samym metotreksatem.

FDA ostatecznie uznało, że wyniki badania GO-KIDS są niewystarczające do oceny korzyści-ryzyka stosowania leku Simponi u pacjentów w wieku od 2 do 18 lat z wMIZS, tym samym nie zaakceptowała stosowania terapii we wnioskowanym wskazaniu.

Źródło: FDA 2017.

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM571288.pdf>

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy

##### Ograniczenia analizy klinicznej według Wnioskodawcy:

- „Przeprowadzone porównanie pośrednie bezpieczeństwa golimumabu z komparatorami (adalimumabem i tocilizumabem) jest obarczone pewnym ograniczeniem, które wynika z założeń metody oraz z heterogeniczności uwzględnionych badań. Badania różniły się czasem trwania faz randomizowanych oraz stosowaniem MTX i kortykosteroidów (jak opisano powyżej). Ponadto minimalny wiek włączanych pacjentów w badaniach golimumabu oraz tocilizumabu (2 lata) różnił się od tego w badaniach adalimumabu (4 lata). Włączone do analizy badania różniły się również pod względem liczebności (do fazy randomizowanej zostało włączonych 154 pacjentów w badaniu golimumabu, 75 pacjentów przyjmujących MTX w badaniu adalimumabu oraz 163 pacjentów w badaniu tocilizumabu). Ze względu na powyższe, wyniki porównania pośredniego należy analizować z pewną ostrożnością”.

##### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano randomizowanego badania klinicznego, bezpośrednio (brak badań head to head) oceniającego skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania golimumabu względem wybranych komparatorów w analizowanej populacji pacjentów.
- Pomimo, że wszystkie cztery badania zakwalifikowane do przeglądu miały charakter badań typu withdraw trial (randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego) i charakteryzowały się ogólnie podobną, trójfazową konstrukcją (I: otwarta faza wstępna – z leczeniem aktywnym wszystkich pacjentów, II: zaślepią faza randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego – pacjenci w grupie kontrolnej otrzymywali placebo, III: otwarta faza przedłużona – z leczeniem aktywnym wszystkich pacjentów), charakteryzowały się znacznymi różnicami w zakresie konstrukcji, zasad realizacji fazy randomizowanego odstawienia oraz charakterystyki populacji pacjentów zakwalifikowanych do badania.

Z uwagi na heterogeniczności badań uwzględnionych w analizie klinicznej, Wnioskodawca wykonał zestawienie wyników poszczególnych badań bez analizy statystycznej.

Mając na uwadze powyższe, wyniki porównania z komparatorami należy traktować z dużą ostrożnością – porównanie nie daje bezpośredniego obrazu stosunku efektu do ryzyka golimumabu względem komparatorów.

- Niewielka liczba odnalezionych dowodów naukowych (po jednym badaniu randomizowanym dla golimumabu oraz komparatorów przeprowadzonym w populacji chorych na wMIZS) wpływa na obniżenie jakości analizy klinicznej Wnioskodawcy.
- Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną golimumabu.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Wyniki porównań w tabelach, dla których wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami, wyróżniono pogrubioną czcionką.

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

##### **FAZA I (WSTĘPNA): AKTYWNE LECZENIE WSZYSTKICH PACJENTÓW**

- **Odpowiedź według kryteriów ACR Pedi**

##### **ACR Pedi 30**

Porównywane leki (GOL, ADA, ETA) stosowane w leczeniu skojarzonym z MTX, charakteryzowały się podobną częstością odpowiedzi według kryterium ACR Pedi 30, na poziomie ok 90% (89 – 94%). Jeżeli były stosowane w monoterapii, poziom odpowiedzi ACR Pedi 30 był niższy i wynosił ok. 75%.

**Tabela 13. Porównanie odpowiedzi na leczenie wg kryterium JIA ACR30 w fazie wstępnej (leczenia aktywnego wszystkich pacjentów), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego**

Badanie	Interwencja	Czas leczenia	n	N	%
<b>GO-KIDS</b>	GOL+MTX	16 tyg.	154	173	89,0
<b>Lovell 2008a</b>	ADA+MTX	16 tyg.	80	85	94,1
	ADA	16 tyg.	64	86	74,4
<b>Lovell 2000</b>	ETA	12 tyg.	51	69	73,9
<b>CHERISH</b>	TOC+MTX	16 tyg.	168	188	89,4

##### **ACR Pedi 50**

Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR Pedi 50 przy leczeniu skojarzonym z MTX wynosił ok. 80-90%. Przy monoterapii, odsetek ten był niższy i wynosił ok. 64%.

**Tabela 14. Porównanie odpowiedzi na leczenie wg kryterium JIA ACR50 w fazie wstępnej (leczenia aktywnego wszystkich pacjentów), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego**

Badanie	Interwencja	Czas leczenia	n	N	%
<b>GO-KIDS</b>	GOL+MTX	16 tyg.	137	173	79,2
<b>Lovell 2008a</b>	ADA+MTX	16 tyg.	77	85	90,6
	ADA	16 tyg.	55	86	64,0
<b>Lovell 2000</b>	ETA	12 tyg.	44	69	63,8
<b>CHERISH</b>	TOC+MTX	16 tyg.	156	188	83,0

##### **ACR Pedi 70**

Odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR Pedi 70 przy leczeniu skojarzonym z MTX wynosił ok. 60-70%. Przy monoterapii, odsetek ten był niższy i wynosił ok. 36-46%.

**Tabela 15. Porównanie odpowiedzi na leczenie wg kryterium JIA ACR70 w fazie wstępnej (leczenia aktywnego wszystkich pacjentów), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego**

Badanie	Interwencja	Czas leczenia	n	N	%
<b>GO-KIDS</b>	GOL+MTX	16 tyg.	114	173	65,9
<b>Lovell 2008a</b>	ADA+MTX	16 tyg.	60	85	70,6

	ADA	16 tyg.	40	86	46,5
<b>Lovell 2000</b>	ETA	12 tyg.	25	69	36,2
<b>CHERISH</b>	TOC+MTX	16 tyg.	117	188	62,2

### ACR Pedi 90

Odpowiedzi według kryterium ACR Pedi 90 uzyskało ok. 26-28% pacjentów leczonych monoterapią ADA lub leczeniem skojarzonym ADA lub TOC (różnice między monoterapiami, a leczeniem skojarzonym nie były tak widoczne, jak w przypadku punktów końcowych ACR Pedi 30, 50, 70). W przypadku grupy otrzymującej GOL+MTX, odpowiedź ACR Pedi 90 uzyskało ponad 36% pacjentów.

**Tabela 16. Porównanie odpowiedzi na leczenie wg kryterium JIA ACR90 w fazie wstępnej (leczenia aktywnego wszystkich pacjentów), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego**

Badanie	Interwencja	Czas leczenia	n	N	%
<b>GO-KIDS</b>	GOL+MTX	16 tyg.	63	173	36,4
<b>Lovell 2008a</b>	ADA+MTX	16 tyg.	24	85	28,2
	ADA	16 tyg.	22	86	25,6
<b>CHERISH</b>	TOC+MTX	16 tyg.	49	188	26,1

- **Poprawa według poszczególnych składowych kryterium ACR Pedi**

### Liczba stawów z aktywnym zapaleniem stawów

Leki stosowane w leczeniu skojarzonym z MTX charakteryzowały się podobnym poziomem odpowiedzi – redukcja liczby stawów z aktywnym zapaleniem o ok. 70-80% (w tym 80,3% redukcji dla GOL). Leki stosowane w monoterapii charakteryzowały się niższym poziomem redukcji – o ok. 56%.

**Tabela 17. Porównanie poprawy pod względem liczby stawów z aktywnym zapaleniem stawów w fazie wstępnej (leczenia aktywnego wszystkich pacjentów), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego**

Badanie	Interwencja	N	Czas leczenia	Liczba stawów objęta oceną	Statystyka	Wartość wyjściowa	Wartość na koniec fazy I	% poprawy
<b>GO-KIDS</b>	GOL+MTX	173	16 tyg.	73	średnia	15,0	b.d.	80,3
<b>Lovell 2008a</b>	ADA+MTX	85	16 tyg.	75	średnia	15,0	4,3	71,0
	ADA	86	16 tyg.	75	średnia	19,4	7,3	56,0
<b>Lovell 2000</b>	ETA	69	12 tyg.	73	mediana	28,0	13,0	56,0
<b>CHERISH</b>	TOC+MTX	188	16 tyg.	71	średnia	21,2	b.d.	68,0

### Liczba stawów z ograniczeniem ruchomości

Leki stosowane w leczeniu skojarzonym z MTX charakteryzowały się podobnym poziomem odpowiedzi – redukcja liczby stawów z aktywnym zapaleniem o ok. 65% (63-65,5%). Leki stosowane w monoterapii charakteryzowały się niższym poziomem redukcji, przy czym dla ADA wyniosła ona 44%, zaś dla ETA – 23%. Różnica pomiędzy wynikami obu monoterapii może wynikać z wyjściowo wyższej liczby stawów z ograniczeniem ruchomości (o ponad 50%) w badaniu Lovell 2000.

**Tabela 18. Porównanie poprawy pod względem liczby stawów z ograniczeniem ruchomości w fazie wstępnej (leczenia aktywnego wszystkich pacjentów), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego**

Badanie	Interwencja	N	Czas leczenia	Liczba stawów objęta oceną	Statystyka	Wartość wyjściowa	Wartość na koniec fazy I	% poprawy
<b>GO-KIDS</b>	GOL+MTX	173	16 tyg.	69	średnia	12,2	b.d.	65,5
<b>Lovell 2008a</b>	ADA+MTX	85	16 tyg.	69	średnia	12,7	4,5	65,0
	ADA	86	16 tyg.	69	średnia	14,3	7,1	44,0
<b>Lovell 2000</b>	ETA	69	12 tyg.	71	mediana	23,0	15,0	23,0
<b>CHERISH</b>	TOC+MTX	188	16 tyg.	67	średnia	17,3	b.d.	63,0



### Ogólna ocena aktywności choroby według lekarza

Terapie skojarzone z MTX cechowała poprawa ogólnej oceny aktywności choroby według lekarza o ok. 70-75% (w tym 76% dla GOL). Monoterapie cechowała mniejsza poprawa (60-64%).

**Tabela 19. Porównanie poprawy pod względem oceny aktywności choroby w opinii lekarza w fazie wstępnej (leczenia aktywnego wszystkich pacjentów), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego**

Badanie	Interwencja	N	Czas leczenia	Skala oceny	Statystyka	Wartość wyjściowa	Wartość na koniec fazy I	% poprawy
GO-KIDS	GOL+MTX	173	16 tyg.	VAS: 0-10	średnia	5,6	b.d.	76,4
Lovell 2008a	ADA+MTX	85	16 tyg.	VAS: 0-100	średnia	58,0	17,0	71,0
	ADA	86	16 tyg.	VAS: 0-100	średnia	59,7	19,4	64,0
Lovell 2000	ETA	69	12 tyg.	VAS: 0-10	mediana	7,0	2,0	60,0
CHERISH	TOC+MTX	188	16 tyg.	VAS: 0-100	średnia	64,7	b.d.	70,0

### Ogólna ocena dobrostanu dziecka według rodzica

Cztery z pięciu analizowanych grup (z wyjątkiem ADA+MTX) charakteryzowały się poprawą ogólnej oceny dobrostanu dziecka w ocenie rodzica o 50%.

**Tabela 20. Porównanie poprawy pod względem ogólnej oceny dobrostanu dziecka według rodzica w fazie wstępnej (leczenia aktywnego wszystkich pacjentów), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego**

Badanie	Interwencja	N	Czas leczenia	Skala oceny	Statystyka	Wartość wyjściowa	Wartość na koniec fazy I	% poprawy
GO-KIDS	GOL+MTX	173	16 tyg.	VAS: 0-10	średnia	4,4	b.d.	50,1
Lovell 2008a	ADA+MTX	85	16 tyg.	VAS: 0-100	średnia	43,2	15,9	59,0
	ADA	86	16 tyg.	VAS: 0-100	średnia	53,4	20,6	49,0
Lovell 2000	ETA	69	12 tyg.	VAS: 0-10	mediana	5,0	2,0	50,0
CHERISH	TOC+MTX	188	16 tyg.	VAS: 0-100	średnia	59,1	b.d.	50,0

### Funkcjonowanie fizyczne według wskaźnika niepełnosprawności kwestionariusza CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire-Disability Index)

Monoterapie charakteryzowały się mniejszą poprawą w zakresie funkcjonowania fizycznego mierzonego wskaźnikiem CHAQ-DI niż terapie skojarzone (34-37%). W odniesieniu do terapii skojarzonych widoczne było duże zróżnicowanie – od 41 % (GOL) do 64% (ADA).

**Tabela 21. Porównanie poprawy pod względem funkcjonowania fizycznego mierzonego wskaźnikiem CHAQ-DI w fazie wstępnej (leczenia aktywnego wszystkich pacjentów), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego**

Badanie	Interwencja	N	Czas leczenia	Skala oceny	Statystyka	Wartość wyjściowa	Wartość na koniec fazy I	% poprawy
GO-KIDS	GOL+MTX	173	16 tyg.	CHAQ; zakres 0-3; 0=brak niepełnospraw- ności	średnia	1,0	b.d.	41,3
Lovell 2008a	ADA+MTX	85	16 tyg.		średnia	0,9	0,4	64,0
	ADA	86	16 tyg.		średnia	1,2	0,5	34,0
Lovell 2000	ETA	69	12 tyg.		mediana	1,4	0,9	37,0
CHERISH	TOC+MTX	188	16 tyg.		średnia	1,8	b.d.	50,0

### Ocena markerów stanu zapalnego – OB lub CRP

Wszystkie leki powodowały redukcję poziomu markerów stanu zapalnego. Redukcja w odniesieniu do GOL była relatywnie najmniejsza (średnio 13%).

**Tabela 22. Porównanie poprawy pod względem poziomu markerów stanu zapalnego (OB lub CRP) w fazie wstępnej (leczenia aktywnego wszystkich pacjentów), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego**

Badanie	Interwencja	N	Czas leczenia	Marker stanu zapalnego	Statystyka	Wartość wyjściowa	Wartość na koniec fazy I	% poprawy
GO-KIDS	GOL+MTX	173	16 tyg.	OB	średnia	21,6	b.d.	13,3

Lovell 2008a	ADA+MTX	85	16 tyg.	CRP	mediana	0,7	0,1	72,0
	ADA	86	16 tyg.	CRP	mediana	0,8	0,1	69,0
Lovell 2000	ETA	69	12 tyg.	OB	mediana	35,0	20,0	50,0
CHERISH	TOC+MTX	188	16 tyg.	OB	średnia	36,6	b.d.	63,0

### Odsetek pacjentów z nieaktywnym MIZS

Jedynie w badaniu GO-KIDS oceniano odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą. Nieaktywna choroba zdefiniowana została, jako jednoczesne spełnienie następujących kryteriów: ocena lekarza poniżej 0,5 (w skali 0-10), brak stawów z aktywnym zapaleniem, brak objawów takich jak wysypka, gorączka, powiększenie węzłów chłonnych, śledziony lub wątroby, brak zapalenia błony naczyniowej oka oraz wynik OB. poniżej 20 mm/h oraz czas trwania porannej sztywności poniżej 15 minut.

Po 16 tygodniach terapii GOL nieaktywną chorobą charakteryzowało się 59 z 173 (34,1%) uczestników badania GO-KIDS.

### FAZA II: RANDOMIZOWANE ODSTAWIENIE LECZENIA AKTYWNEGO

- **Odsetek pacjentów z zaostrzeniem choroby oraz czas do zaostrzenia choroby**

W przypadku badania GO-KIDS nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie między grupą z kontynuacją leczenia aktywnego, a grupą z odstawieniem leczenia aktywnego.

**Tabela 23. Odsetek pacjentów z zaostrzeniem MIZS w fazie II (randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego**

Badanie	Badana interwencja	Kontynuacja leczenia aktywnego			Odstawienie leczenia aktywnego (placebo)			p	OR (95%CI)	RD (95%CI)
		n	N	%	n	N	%			
GO-KIDS	GOL+MTX	32	78	41,0	36	76	47,4	0,41	0,77 (0,41; 1,46)	n.d.
Lovell 2008a	ADA+MTX	14	38	36,8	24	37	64,9	0,02	<b>0,32 (0,12; 0,81)</b>	<b>-28,02 (-49,75; -6,30)</b>
	ADA	13	30	43,3	20	28	71,4	0,03	<b>0,31 (0,10; 0,91)</b>	<b>-28,10 (-52,48; -3,71)</b>
Lovell 2000	ETA	7	25	28,0	21	26	80,8	0,003	<b>0,09 (0,03; 0,34)</b>	<b>-52,77 (-75,99; -29,55)</b>
CHERISH	TOC+MTX	21	82	25,6	39	81	48,1	0,0024	<b>0,37 (0,19; 0,72)</b>	<b>-22,54 (-36,95; -8,13)</b>

**Tabela 24. Mediana czasu (tygodnie) do zaostrzenia MIZS w fazie II (randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego**

Badanie	Badana interwencja	Placebo	Leczenie aktywne	p
GO-KIDS	GOL+MTX	95,6	108,4	NS
Lovell 2000	ETA	28	>116	<0,001

- **Odpowiedź według kryteriów ACR Pedi**

#### ACR Pedi 30

W przypadku badania GO-KIDS nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie między grupą z kontynuacją leczenia aktywnego, a grupą z odstawieniem leczenia aktywnego.

**Tabela 25. Odpowiedź na leczenie wg kryterium JIA ACR30 w II fazie (randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego**

Badanie	Badana interwencja	Kontynuacja leczenia aktywnego			Odstawienie leczenia aktywnego (placebo)			p	OR (95%CI)	RD (95%CI)
		n	N	%	n	N	%			
GO-KIDS	GOL+MTX	41	78	52,6	42	76	55,3	0,751	0,90 (0,48; 1,69)	n.d.
Lovell 2008a	ADA+MTX	24	38	63,2	14	37	37,8	0,03	<b>2,82 (1,10; 7,18)</b>	<b>25,32 (3,42; 47,22)</b>

Badanie	Badana interwencja	Kontynuacja leczenia aktywnego			Odstawienie leczenia aktywnego (placebo)			p	OR (95%CI)	RD (95%CI)
		n	N	%	n	N	%			
	ADA	17	30	56,7	9	28	32,1	0,06	2,76 (0,94; 8,07)	n.d.
<b>Lovell 2000</b>	ETA	20	25	80,0	9	26	34,6	0,001	<b>7,56 (2,12; 26,91)</b>	<b>45,38 (21,30; 69,47)</b>
<b>CHERISH</b>	TOC+MTX	61	82	74,4	44	81	54,3	0,084	<b>2,44 (1,26; 4,73)</b>	<b>20,07 (5,68; 34,45)</b>

### ACR Pedi 50

W przypadku badania GO-KIDS nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie między grupą z kontynuacją leczenia aktywnego, a grupą z odstawieniem leczenia aktywnego.

**Tabela 26. Odpowiedź na leczenie wg kryterium JIA ACR50 w II fazie (randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego**

Badanie	Badana interwencja	Kontynuacja leczenia aktywnego			Odstawienie leczenia aktywnego (placebo)			p	OR (95%CI)	RD (95%CI)
		n	N	%	n	N	%			
<b>GO-KIDS</b>	GOL+MTX	40	78	51,3	41	76	53,9	0,754	0,90 (0,48; 1,69)	n.d.
<b>Lovell 2008a</b>	ADA+MTX	24	38	63,2	14	37	37,8	0,03	<b>2,82 (1,10; 7,18)</b>	<b>25,32 (3,42; 47,22)</b>
	ADA	16	30	53,3	9	28	32,1	0,1	2,41 (0,83; 7,03)	n.d.
<b>Lovell 2000</b>	ETA	18	25	72,0	6	26	23,1	0,001	<b>8,57 (2,42; 30,30)</b>	<b>48,92 (25,01; 72,84)</b>
<b>CHERISH</b>	TOC+MTX	60	82	73,2	42	81	51,9	0,005	<b>2,53 (1,32; 4,87)</b>	<b>21,32 (6,81; 35,82)</b>

### ACR Pedi 70

W przypadku badania GO-KIDS nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie między grupą z kontynuacją leczenia aktywnego, a grupą z odstawieniem leczenia aktywnego.

**Tabela 27. Odpowiedź na leczenie wg kryterium JIA ACR70 w II fazie (randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego**

Badanie	Badana interwencja	Kontynuacja leczenia aktywnego			Odstawienie leczenia aktywnego (placebo)			p	OR (95%CI)	RD (95%CI)
		n	N	%	n	N	%			
<b>GO-KIDS</b>	GOL+MTX	37	78	47,4	36	76	47,4	0,989	1,00 (0,53; 1,89)	n.d.
<b>Lovell 2008a</b>	ADA+MTX	24	38	63,2	10	37	27,0	0,002	<b>4,63 (1,74; 12,34)</b>	<b>36,13 (15,15; 57,11)</b>
	ADA	14	30	46,7	8	28	28,6	0,16	2,19 (0,74; 6,50)	n.d.
<b>Lovell 2000</b>	ETA	11	25	44,0	5	26	19,2	0,07	3,30 (0,94; 11,58)	n.d.
<b>CHERISH</b>	TOC+MTX	45	67	67,2	30	64	46,9	0,02	<b>2,32 (1,14; 4,70)</b>	<b>20,29 (3,68; 36,90)</b>

### ACR Pedi 90

W przypadku badania GO-KIDS nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie między grupą z kontynuacją leczenia aktywnego, a grupą z odstawieniem leczenia aktywnego.

**Tabela 28. W przypadku badania GO-KIDS nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie między grupą z kontynuacją leczenia aktywnego, a grupą z odstawieniem leczenia aktywnego**

Badanie	Badana interwencja	Kontynuacja leczenia aktywnego			Odstawienie leczenia aktywnego (placebo)			p	OR (95%CI)	RD (95%CI)
		n	N	%	n	N	%			
<b>GO-KIDS</b>	GOL+MTX	30	78	38,5	24	76	31,6	0,365	1,35 (0,70; 2,63)	n.d.
<b>Lovell 2008a</b>	ADA+MTX	16	38	42,1	10	37	27,0	0,17	1,96 (0,74; 5,18)	n.d.



Badanie	Badana interwencja	Kontynuacja leczenia aktywnego			Odstawienie leczenia aktywnego (placebo)			p	OR (95%CI)	RD (95%CI)
		n	N	%	n	N	%			
	ADA	9	30	30,0	5	28	17,9	0,28	1,97 (0,57; 6,83)	n.d.
<b>CHERISH</b>	TOC+MTX	37	82	45,1	19	81	23,5	0,01	<b>2,68 (1,37; 5,26)</b>	<b>21,67 (7,48; 35,85)</b>

- **Odsetek pacjentów z remisją MIZS**

Jedynie w badaniu GO-KIDS raportowano odsetek pacjentów z remisją choroby w fazie II. Była ona zdefiniowana jako nieaktywna choroba, utrzymująca się nieprzerwanie przez co najmniej 6 miesięcy, w trakcie przyjmowania leków. Jeżeli pacjent uzyskał remisję w fazie II, zgodnie z protokołem badania, nie kontynuowano u niego leczenia w fazie przedłużonej.

Na przestrzeni fazy II remisję osiągnęło 10 z 78 (12,8%) pacjentów zrandomizowanych w fazie II do utrzymania leczenia aktywnego oraz 9 z 76 (11,8%) pacjentów zrandomizowanych w fazie II do odstawienia leczenia aktywnego stosowanego w fazie wstępnej. Różnica między grupami nie była statystycznie istotna.

**Tabela 29. Porównanie odsetka pacjentów z remisją choroby po fazie randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego w grupie eksperymentalnej oraz placebo w badaniu GO-KIDS**

Parametr	Kontynuacja leczenia aktywnego (GOL)			Odstawienie leczenia aktywnego (placebo)			p	OR (95% CI) p
	n	N	%	n	N	%		
<b>Brak aktywności choroby</b>	10	78	12,8	9	76	11,8	1	1,09 (0,42; 2,86) p=0,85

### **FAZA III (PRZEDŁUŻONA): AKTYWNE LECZENIE WSZYSTKICH PACJENTÓW**

- **Odpowiedź według kryteriów ACR Pedi**

#### **ACR Pedi 30**

Długotrwałe leczenie aktywne prowadziło do uzyskania odpowiedzi ACR Pedi 30 u ok. 60 do 90% pacjentów.

**Tabela 30. Odpowiedź na leczenie wg kryterium JIA ACR30 w III fazie (fazie przedłużonej – aktywnego leczenia prowadzonego metodą otwartą), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego**

Badanie	Leczenie w I fazie	Leczenie w II fazie	Czas od początku badania (tygodnie)	n	N	%
<b>GO-KIDS</b>	GOL+MTX	GOL+MTX	96	47	68	69,1
	GOL+MTX	PLA+MTX	96	45	61	73,8
<b>Lovell 2008a</b>	ADA lub ADA+MTX	ADA lub ADA+MTX lub PLA lub PLA+MTX	104	114	128	89,1
<b>Lovell 2000</b>	ETA	ETA	ok. 96	17	29	58,6
	ETA	PLA	ok. 124	18	22	81,8

#### **ACR Pedi 50**

Długotrwałe leczenie aktywne prowadziło do uzyskania odpowiedzi ACR Pedi 50 u ok. 60 do 90% pacjentów. W badaniu GO-KIDS wszyscy pacjenci, którzy osiągnęli 30% kryterium poprawy, osiągnęli jednocześnie poprawę co najmniej 50%.

**Tabela 31. Odpowiedź na leczenie wg kryterium JIA ACR50 w III fazie (fazie przedłużonej – aktywnego leczenia prowadzonego metodą otwartą), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego**

Badanie	Leczenie w I fazie	Leczenie w II fazie	Czas od początku badania (tygodnie)	n	N	%
<b>GO-KIDS</b>	GOL+MTX	GOL+MTX	96	47	68	69,1
	GOL+MTX	PLA+MTX	96	45	61	73,8
<b>Lovell 2008a</b>	ADA lub ADA+MTX	ADA lub ADA+MTX lub PLA lub PLA+MTX	104	113	128	88,3

Badanie	Leczenie w I fazie	Leczenie w II fazie	Czas od początku badania (tygodnie)	n	N	%
Lovell 2000	ETA	ETA	ok. 96	17	29	58,6
	ETA	PLA	ok. 124	17	22	77,3

### ACR Pedi 70

Długotrwałe leczenie aktywne prowadziło do uzyskania odpowiedzi ACR Pedi 70 u co najmniej 50% leczonych pacjentów (od ok. 50 do 75% chorych). W przypadku obu grup GOL było to ok. 2/3 leczonych.

**Tabela 32. Odpowiedź na leczenie wg kryterium JIA ACR70 w III fazie (fazie przedłużonej – aktywnego leczenia prowadzonego metodą otwartą), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego**

Badanie	Leczenie w I fazie	Leczenie w II fazie	Czas od początku badania (tygodnie)	n	N	%
GO-KIDS	GOL+MTX	GOL+MTX	96	44	68	64,7
	GOL+MTX	PLA+MTX	96	42	61	68,9
Lovell 2008a	ADA lub ADA+MTX	ADA lub ADA+MTX lub PLA lub PLA+MTX	104	98	128	76,6
Lovell 2000	ETA	ETA	ok. 96	15	29	51,7
	ETA	PLA	ok. 124	14	22	63,6

### ACR Pedi 90

Kryterium ACR Pedi 90 raportowano w fazach przedłużonych badań GOL i ADA. Odpowiedź ACR Pedi 90 uzyskało ok. 50-55% leczonych.

**Tabela 33. Odpowiedź na leczenie wg kryterium JIA ACR90 w III fazie (fazie przedłużonej – aktywnego leczenia prowadzonego metodą otwartą), w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego**

Badanie	Leczenie w I fazie	Leczenie w II fazie	Czas od początku badania (tygodnie)	n	N	%
GO-KIDS	GOL+MTX	GOL+MTX	96	33	68	48,5
	GOL+MTX	PLA+MTX	96	32	61	52,5
Lovell 2008a	ADA lub ADA+MTX	ADA lub ADA+MTX lub PLA lub PLA+MTX	104	72	128	56,3

- **Odsetek pacjentów z nieaktywnym MIZS**

Jedynie w badaniu GO-KIDS oceniano odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą. Nieaktywna choroba zdefiniowana została, jako jednoczesne spełnienie następujących kryteriów: ocena lekarza poniżej 0,5 (w skali 0-10), brak stawów z aktywnym zapaleniem, brak objawów takich jak wysypka, gorączka, powiększenie węzłów chłonnych, śledziony lub wątroby, brak zapalenia błony naczyniowej oka oraz wynik OB. poniżej 20 mm/h oraz czas trwania sztywności porannej poniżej 15 minut.

Po 96 tygodniach badania GO-KIDS, nieaktywną chorobą charakteryzowało się 33 z 69 (47,8%) pacjentów zrandomizowanych w fazie II do utrzymania leczenia aktywnego (w sumie 96 tygodni nieprzerwanej terapii GOL) oraz 27 z 64 (42,2%) pacjentów zrandomizowanych w fazie II do odstawienia leczenia aktywnego stosowanego w fazie wstępnej (min. 48 tygodni nieprzerwanej terapii GOL).

- **Odsetek pacjentów z remisją MIZS**

Jedynie w badaniu GO-KIDS raportowano odsetek pacjentów z remisją choroby w fazie III. Była ona zdefiniowana jako nieaktywna choroba, utrzymująca się nieprzerwanie przez co najmniej 6 miesięcy, w trakcie przyjmowania leków. Jeżeli pacjent uzyskał remisję w fazie II, zgodnie z protokołem badania, nie kontynuowano u niego leczenia w fazie przedłużonej.

Na przestrzeni całego badania, remisję osiągnęło 35 z 78 (44,9%) pacjentów zrandomizowanych w fazie II do utrzymania leczenia aktywnego oraz 33 z 76 (43,4%) pacjentów zrandomizowanych w fazie II do odstawienia leczenia aktywnego stosowanego w fazie wstępnej.

- **Wskaźnik aktywności MIZS (JADAS71-ESR)**

Długotrwałe leczenie GOL doprowadziło do ograniczenia aktywności MIZS wyrażanej wskaźnikiem aktywności młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ang. *Juvenile Arthritis Disease Activity Score, JADAS71*; zakres skali od 0 do 101). Pacjenci zrandomizowani w fazie II do utrzymania leczenia aktywnego osiągnęli wskaźnik JADAS71-ESR na poziomie średnio 5,1 (SD= 11,8), startując z wyjściowego poziomu 25,7 (SD= 12,8), natomiast pacjenci zrandomizowani w fazie II do odstawienia leczenia aktywnego stosowanego w fazie wstępnej osiągnęli wskaźnik JADAS71-ESR na poziomie średnio 5,2 (SD= 10,8), startując z wyjściowego poziomu 25,6 (SD= 11,4).

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### **FAZA I (WSTĘPNA): AKTYWNE LECZENIE WSZYSTKICH PACJENTÓW**

##### **Golimumab**

Podczas fazy wstępnej co najmniej jedno zdarzenie niepożądane odnotowano u 118 pacjentów (68,2%). Najczęściej zgłaszano zdarzenia niepożądane należące do grup takich jak: infekcje i zakażenia (38,7%) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (19,7%). Co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane wystąpiło u 8 pacjentów (4,6%). Reakcja w miejscu iniekcji leku wystąpiła u 10 pacjentów (5,8%). Czterech pacjentów (2,3%) przerwało terapię z powodu zdarzeń niepożądanych.

**Tabela 34. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane podczas fazy wstępnej badania golimumabu (GO-KIDS)**

Zdarzenia niepożądane	GOL+MTX		
	n	N	%
Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane	118	173	68,2
Infekcje i zakażenia (łącznie)	67	173	38,7
Zapalenie nosogardła	16	173	9,2
Infekcje górnych dróg oddechowych	12	173	6,9
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (łącznie)	34	173	19,7
Wymioty	7	173	4,0
Nudności	10	173	5,8
Ból brzucha	8	173	4,6
Biegunka	6	173	3,5
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej (łącznie)	19	173	11,0
Nasilenie MIZS	6	173	6,5
Zaburzenia ogólne (łącznie)	21	173	12,1
Gorączka	8	173	4,6
Zaburzenia układu nerwowego	14	173	8,1
Ból głowy	10	173	5,8
Reakcje w miejscu iniekcji	10	173	5,8
Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych	4	173	2,3
Co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane	8	173	4,6
Ciężkie zaburzenia mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej (łącznie)	4	173	2,3
Nasilenie MIZS	3	173	1,7
Artretyzm	1	173	0,6
Ciężkie infekcje i zakażenia (łącznie)	2	173	1,2
Zapalenie płuc	0	173	0
Infekcje górnych dróg oddechowych	0	173	0
Ciężkie zaburzenia żołądkowo-jelitowe	0	173	0
Zaparcia	0	173	0
Zgon	0	173	0

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w fazie wstępnej badania wynosiła 564,7 na 100 pacjentolat. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w fazie wstępnej badania wynosiła 16,8 na 100 pacjentolat.

**Tabela 35 Częstość zdarzeń niepożądanych w fazie wstępnej badania golimumabu (GO-KIDS)**

Parametr	GOL+MTX
Częstość zdarzeń niepożądanych na 100 pacjentolat	564,7
Częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych na 100 pacjentolat	16,8
Częstość zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania udziału w badaniu na 100 pacjentolat	bd

**Golimumab vs. komparatory**

W badaniu golimumabu oraz tocilizumabu częstość występowania zdarzeń niepożądanych na 100 pacjentolat jest podobna. Największą częstość występowania zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na 100 pacjentolat odnotowano w badaniu adalimumabu (w badaniu podana została wartość na pacjenotrok).

**Tabela 36. Zestawienie częstości występowania zdarzeń niepożądanych w fazie wstępnej w poszczególnych badaniach**

Zdarzenia	GOL+MTX (GO-KIDS)	ADA+MTX (Lovell 2008a)	TOC+MTX (CHERISH)
Częstość zdarzeń niepożądanych na 100 pacjentolat	564,7	1550	609,2
Częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych na 100 pacjentolat	16,8	10	13,4
Częstość zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania badania na 100 pacjentolat	bd	20	bd

Poniżej zestawiono dane dla wspólnych zdarzeń niepożądanych występujących w badaniu golimumabu oraz w przynajmniej jednym badaniu komparatora. W przypadku adalimumabu nie odnaleziono informacji na temat odsetka pacjentów, u których dane zdarzenie niepożądane wystąpiło.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych podczas fazy wstępnej w badaniu golimumabu i badaniu tocilizumabu była zbliżona, z wyjątkiem zapalenia nosogardła, które wystąpiło u znacznie mniejszego odsetka pacjentów leczonych golimumabem (9,2%) niż tocilizumabem (17,1%). Natomiast w fazie wstępnej badania etanerceptu odnotowano znacznie większą częstość występowania: infekcji górnych dróg oddechowych, wymiotów, nudności, ból brzucha, bólu głowy oraz reakcji w miejscu iniekcji w porównaniu z badaniem golimumabu.

**Tabela 37. Porównanie odsetków pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane podczas fazy wstępnej**

Zdarzenia niepożądane	GOL+MTX (N=173)	ETA (N=69)	TOC+MTX (N=188)
	%	%	%
Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych	2,3	1,4	1,6
Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane	68,2	-	66,0
Zapalenie nosogardła	9,2	-	17,1
Infekcje górnych dróg oddechowych	6,9	34,8	6,9
Wymioty	4,0	14,5	2,1
Nudności	5,8	11,6	6,4
Ból brzucha	4,6	15,9	2,7
Biegunka	3,5	-	3,7
Ból głowy	5,8	20,3	-
Co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane	4,6	2,9	3,7
Zapalenie płuc	0	-	0,5
Zaparcia	0	-	0,5
Co najmniej jedną reakcją w miejscu iniekcji	5,8	39,1	-

**FAZA II: RANDOMIZOWANE ODSTAWIENIE LECZENIA AKTYWNEGO****Golimumab**

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa golimumabu w porównaniu z placebo wykazała IS mniejszą szansę wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem (OR=0,45; 95%CI: 0,20; 0,98; p=0,0453; RD=-13,56; 95%CI:-26,53; -0,60; p=0,0403) oraz zaburzeń ogólnych łącznie (OR=0,37; 95%CI:0,14; 0,96; p=0,0406; RD=-12,08; 95%CI: -23,22; -0,93; p=0,0337) w grupie kontynuujących leczenie golimumabem. Analiza

poszczególnych zdarzeń niepożądanych wskazała większą częstość występowania bólu brzucha w grupie placebo niż w grupie golimumabu (1,3% vs 9,2%; p=0,033). Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych nie wykazano IS różnic między grupami.

**Tabela 38. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane podczas fazy randomizowanej badania golimumabu (GO-KIDS)**

Zdarzenia niepożądane	GOL+MTX			PLA*+MTX			p	OR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane	61	78	78,2	63	76	82,9	0,543	0,74 (0,33; 1,65) p=0,4635	-
Infekcje i zakażenia (łącznie)	37	78	47,4	48	76	63,2	0,054	0,53 (0,28; 1,00) p=0,0508	-
Zapalenie nosogardła	6	78	7,7	9	76	11,8	0,426	0,62 (0,21; 1,84) p=0,3885	-
Infekcje górnych dróg oddechowych	13	78	16,7	21	76	27,6	0,121	0,52 (0,24; 1,14) p=0,1039	-
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (łącznie)	12	78	15,4	22	76	28,9	0,052	<b>0,45 (0,20; 0,98) p=0,0453</b>	<b>-13,56 (-26,53; -0,60) p=0,0403</b>
Wymioty	1	78	1,3	5	76	6,6	0,114	0,18 (0,02; 1,62) p=0,1270	-
Nudności	3	78	3,8	4	76	5,3	0,717	0,72 (0,16; 3,33) p=0,6742	-
Ból brzucha	1	78	1,3	7	76	9,2	0,033	0,13 (0,02; 1,07) p=0,0574	-
Biegunka	1	78	1,3	5	76	6,6	0,114	0,18 (0,02; 1,62) p=0,1270	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej (łącznie)	14	78	17,9	17	76	22,4	0,550	0,76 (0,34; 1,67) p=0,4948	-
Nasilenie MIZS	10	78	12,8	10	76	13,2	1,000	0,97 (0,38; 2,48) p=0,9504	-
Zaburzenia ogólne (łącznie)	7	78	9,0	16	76	21,1	<b>0,043</b>	<b>0,37 (0,14; 0,96) p=0,0406</b>	<b>-12,08 (-23,22; -0,93) p=0,0337</b>
Gorączka	4	78	5,1	11	76	14,5	0,060	0,32 (0,10; 1,05) p=0,0606	-
Zaburzenia układu nerwowego (łącznie)	8	78	10,3	6	76	7,9	0,781	1,33 (0,44; 4,04) p=0,6112	-
Reakcje w miejscu iniekcji	2	78	2,6	3	76	3,9	0,679	0,64 (0,10; 3,94) p=0,6308	-
Przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych	1	78	1,3	3	76	3,9	0,364	0,32 (0,03; 3,11) p=0,3233	-
Ból głowy	6	78	7,7	6	76	7,9	1,000	0,97 (0,30; 3,16) p=0,9626	-
Co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane	8	78	10,3	10	76	13,2	0,623	0,75 (0,28; 2,03) p=0,5761	-
Ciężkie zaburzenia mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej	4	78	5,1	7	76	9,2	0,365	0,53 (0,15; 1,90) p=0,3318	-
Nasilenie MIZS	3	78	3,8	5	76	6,6	0,492	0,57 (0,13; 2,46) p=0,4500	-
Artretyzm	1	78	1,3	2	76	2,6	0,618	0,48 (0,04; 5,41) p=0,5531	-
Ciężkie infekcje i zakażenia	1	78	1,3	2	76	2,6	0,618	0,48 (0,04; 5,41) p=0,5531	-
Zapalenie płuc	0	78	0	1	76	1,3	0,494	0,32 (0,01; 7,99) p=0,4882	-
Infekcje górnych dróg oddechowych	0	78	0	1	76	1,3	0,494	0,32 (0,01; 7,99) p=0,4882	-
Ciężkie zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1	78	1,3	0	76	0	1,000	2,96 (0,12; 73,84) p=0,5082	-

Zdarzenia niepożądane	GOL+MTX			PLA*+MTX			p	OR (95%CI) p	RD (95%CI) p
	n	N	%	n	N	%			
Zaparcia	1	78	1,3	0	76	0	1,000	2,96 (0,12; 73,84) p=0,5082	-

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu GO-KIDS wynosiła 358,5 na 100 pacjentolat w grupie golimumabu oraz 526,6 na 100 pacjentolat w grupie placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z częstością 32,5 na 100 pacjentolat w grupie placebo oraz 17,1 na 100 pacjentolat w grupie golimumabu.

**Tabela 39. Częstość zdarzeń niepożądanych w fazie randomizowanej badania golimumabu (GO-KIDS)**

Parametr	GOL+MTX	PLA+MTX
Częstość zdarzeń niepożądanych na 100 pacjentolat	358,5	526,6
Częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych na 100 pacjentolat	17,1	32,5
Częstość zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania badania na 100 pacjentolat	bd	bd

### Porównanie pośrednie bezpieczeństwa golimumabu i komparatorów

#### *Golimumab vs adalimumab*

Poniżej zestawiono wyniki porównania pośredniego bezpieczeństwa golimumabu (w skojarzeniu z metotreksatem) i adalimumabu (w skojarzeniu z metotreksatem) dla zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach obu leków. W ramach porównania pośredniego nie wykazano różnic IS między interwencjami pod względem ryzyka wystąpienia analizowanych zdarzeń niepożądanych. Ograniczeniem porównania jest to, iż dane z badania golimumabu dotyczą wszystkich zdarzeń niepożądanych, natomiast dane z badania adalimumabu przedstawiają inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane.

**Tabela 40. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa golimumabu oraz adalimumabu**

Zdarzenie niepożądane	Porównanie bezpośrednie OR (95% CI)		Porównanie pośrednie OR (95% CI)
	GOL+MTX vs PLA+MTX	ADA+MTX vs PLA+MTX	GOL+MTX vs ADA+MTX
Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane	0,74 (0,33; 1,65)	2,33 (0,90; 6,03)	0,32 (0,09; 1,1)
Zapalenie nosogardła	0,62 (0,21; 1,84)	1,25 (0,31; 5,07)	0,5 (0,08; 2,92)
Infekcje górnych dróg oddechowych	0,52 (0,24; 1,14)	1,25 (0,31; 5,07)	0,42 (0,08; 2,07)
Wymioty	0,18 (0,02; 1,62)	1,50 (0,24; 9,54)	0,12 (0,01; 2,12)
Gorączka	0,32 (0,10; 1,05)	5,14 (0,24; 110,71)	0,06 (0; 1,67)
Ból głowy	0,97 (0,30; 3,16)	0,63 (0,10; 4,00)	1,54 (0,17; 13,8)
Co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane	0,75 (0,28; 2,03)	1,50 (0,24; 9,54)	0,5 (0,06; 4,09)
Pacjenci z co najmniej jedną reakcją w miejscu iniekcji	0,64 (0,10; 3,94)	8,13 (0,95; 69,76)	0,08 (0; 1,31)

#### *Golimumab vs etanercept*

Ze względu na ograniczoną ilość danych dotyczących bezpieczeństwa z fazy randomizowanej badania etanerceptu nie jest możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego bezpieczeństwa golimumabu i etanerceptu.

#### *Golimumab vs tocilizumab*

Poniżej zestawiono wyniki porównania pośredniego bezpieczeństwa golimumabu (w skojarzeniu z metotreksatem) i tocilizumabu (w skojarzeniu z metotreksatem) dla zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach obu leków. W ramach porównania pośredniego nie wykazano różnic IS między grupami pod względem ryzyka wystąpienia analizowanych zdarzeń niepożądanych.



Tabela 41. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa golimumabu oraz tocilizumabu

Zdarzenie niepożądane	Porównanie bezpośrednie OR (95% CI)		Porównanie pośrednie OR (95% CI)
	GOL+MTX vs PLA+MTX	TOC+MTX vs PLA+MTX	GOL+MTX vs TOC+MTX
Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane	0,74 (0,33; 1,65)	0,85 (0,43; 1,68)	0,87 (0,3; 2,49)
Zapalenie nosogardła	0,62 (0,21; 1,84)	1,65 (0,67; 4,05)	0,38 (0,09; 1,54)
Infekcje górnych dróg oddechowych	0,52 (0,24; 1,14)	2,03 (0,36; 11,38)	0,26 (0,04; 1,7)
Wymioty	0,18 (0,02; 1,62)	3,04 (0,31; 29,83)	0,06 (0; 1,41)
Nudności	0,72 (0,16; 3,33)	0,99 (0,14; 7,18)	0,73 (0,06; 8,9)
Ból brzucha	0,13 (0,02; 1,07)	0,99 (0,14; 7,18)	0,13 (0,01; 2,37)
Biegunka	0,18 (0,02; 1,62)	0,65 (0,11; 4,00)	0,28 (0,02; 4,79)
Ból głowy	0,97 (0,30; 3,16)	7,18 (0,36; 141,18)	0,14 (0,01; 3,33)
Co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane	0,75 (0,28; 2,03)	0,99 (0,19; 5,04)	0,76 (0,11; 5,11)
Zapalenie płuc	0,32 (0,01; 7,99)	3,00 (0,12; 74,74)	0,11 (0; 10,08)
Przerwanie terapii z powodu działań niepożądanych	0,32 (0,03; 3,11)	0,49 (0,04; 5,49)	0,65 (0,02; 18,03)

**FAZA III (PRZEDŁUŻONA): AKTYWNE LECZENIE WSZYSTKICH PACJENTÓW****Golimumab**

Wyniki bezpieczeństwa dotyczą 145 pacjentów, którzy zostali włączeni do fazy przedłużonej po fazie randomizowanej. Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane wystąpiło u 115 pacjentów (79,3%). Co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane wystąpiło u 20 pacjentów (13,8%).

Tabela 42. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane podczas fazy przedłużonej badania golimumabu (GO-KIDS)

Zdarzenie niepożądane	GOL+MTX		
	n	N	%
Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane	115	145	79,3
Infekcje i zakażenia (łącznie)	81	145	55,9
Zapalenie nosogardła	25	145	17,2
Infekcje górnych dróg oddechowych	25	145	17,2
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (łącznie)	41	145	28,3
Wymioty	16	145	11,0
Nudności	6	145	4,1
Ból brzucha	3	145	2,1
Biegunka	6	145	4,1
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej (łącznie)	37	145	25,5
Nasilenie MIZS	19	145	13,1
Zaburzenia ogólne (łącznie)	21	145	14,5
Gorączka	7	145	4,8
Zaburzenia układu nerwowego	13	145	9,0
Ból głowy	9	145	6,2
Reakcje w miejscu iniekcji	7	145	4,8
Co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane	20	145	13,8
Ciężkie zaburzenia mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej (łącznie)	9	145	6,2
Nasilenie MIZS	7	145	4,8
Artretyzm	2	145	1,4
Ciężkie infekcje i zakażenia (łącznie)	6	145	4,1
Zapalenie płuc	1	145	0,7

Zdarzenie niepożądane	GOL+MTX		
	n	N	%
Infekcje górnych dróg oddechowych	1	145	0,7
Ciężkie zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2	145	1,4
Zaparcia	1	145	0,7

### Golimumab vs etanercept

Porównanie bezpieczeństwa z faz przedłużonych badań golimumabu i etanerceptu dotyczy podobnego czasu stosowania terapii (ponad 2 lata). Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych podczas faz przedłużonych badań golimumabu i etanerceptu była podobna. W badaniu golimumabu 13,8% pacjentów doznało ciężkich zdarzeń niepożądanych a w badaniu etanerceptu 15,5% pacjentów. W obu badaniach podczas faz przedłużonych najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: infekcje górnych dróg oddechowych, ból głowy, ból brzucha, nudności oraz gorączka.

### CAŁY OKRES TRWANIA BADANIA

#### Golimumab

Wyniki dotyczą 173 pacjentów, którzy zostali włączeni do badania. W trakcie badania GO-KIDS co najmniej jedno zdarzenie niepożądane wystąpiło u 160 (92,5%) pacjentów, natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 39 (22,5%) pacjentów. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: infekcje górnych dróg oddechowych (28,3%), zapalenie nosa i gardła (25,4%), zaostrzenie MIZS (22,5%) oraz wymioty (14,5%). Szesnastu (9,2%) pacjentów przerwało terapię z powodu zdarzeń niepożądanych.

Tabela 43. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane w trakcie całego okresu trwania badania golimumabu (GO-KIDS)

Zdarzenie niepożądane	GOL+MTX		
	n	N	%
Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane	160	173	92,5
Infekcje i zakażenia (łącznie)	135	173	78,0
Infekcje górnych dróg oddechowych	49	173	28,3
Zapalenie nosogardła	44	173	25,4
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (łącznie)	73	173	42,2
Wymioty	25	173	14,5
Nudności	22	173	12,7
Ból brzucha	17	173	9,8
Biegunka	16	173	9,2
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej (łącznie)	63	173	36,4
Nasilenie MIZS	39	173	22,5
Zaburzenia ogólne (łącznie)	54	173	31,2
Gorączka	24	173	13,9
Zaburzenia układu nerwowego	33	173	19,1
Ból głowy	26	173	15,0
Reakcja w miejscu iniekcji	20	173	11,6
Przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych	16	173	9,2
Co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane	39	173	22,5
Ciężkie zaburzenia mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej (łącznie)	21	173	12,1
Nasilenie MIZS	17	173	9,8
Artretyzm	4	173	2,3
Ciężkie infekcje i zakażenia (łącznie)	11	173	6,4
Zapalenie płuc	2	173	1,2
Infekcje górnych dróg oddechowych	2	173	1,2
Ciężkie zaburzenia żołądkowo-jelitowe	3	173	1,7
Zaparcia	2	173	1,2



### Golimumab vs adalimumab

Ograniczeniem porównania bezpieczeństwa golimumabu i adalimumabu z całego okresu trwania badań jest porównanie nie w pełni przystających do siebie danych. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych golimumabu uwzględniają również ciężkie zdarzenia niepożądane. Natomiast częstości występowania zdarzeń niepożądanych adalimumabu dotyczą wyłącznie innych niż ciężkie zdarzenia niepożądane.

Profile bezpieczeństwa golimumabu i adalimumabu są zbliżone. Co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego podczas całego okresu trwania badań doświadczyło ok. 90% pacjentów w obu badaniach. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 22,5% pacjentów leczonych golimumabem i 18,3% pacjentów leczonych adalimumabem.

Najczęściej występującymi infekcjami w obydwu badaniach były infekcje górnych dróg oddechowych oraz zapalenie nosogardła. Ponadto w obu badaniach pacjenci doświadczali zdarzeń niepożądanych zaliczanych do grupy zdarzeń żołądkowo-jelitowych (wymioty, nudności), przy czym w badaniu adalimumabu nie odnotowano bólów brzucha.

**Tabela 44. Porównanie bezpieczeństwa golimumabu i adalimumabu z całego okresu trwania badania**

Zdarzenie niepożądane	GOL+MTX (N=173)	ADA+MTX (N=71)
	%	%
Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane	92,5	87,3 (inne niż ciężkie)
Infekcje górnych dróg oddechowych	28,3	29,6 (inne niż ciężkie)
Zapalenie nosogardła	25,4	12,7 (inne niż ciężkie)
Ból głowy	15,0	12,7 (inne niż ciężkie)
Wymioty	14,5	7,0 (inne niż ciężkie)
Gorączka	13,9	5,6 (inne niż ciężkie)
Nudności	12,7	12,7 (inne niż ciężkie)
Ból brzucha	9,8	0,0 (inne niż ciężkie)
Reakcja w miejscu iniekcji	11,6	11,3 (inne niż ciężkie)
Co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane	22,5	18,3
Ciężkie nasilenie MIZS	9,8	7,0
Ciężki artretyzm	2,3	2,8

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania badań wtórnych zidentyfikowano opublikowany przegląd systematyczny dotyczący bezpieczeństwa golimumabu w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.

Przegląd [Tarkiainen 2015](#) opisuje występowanie zdarzeń niepożądanych u pacjentów z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów długotrwale leczonych inhibitorami TNF $\alpha$ . Dane do analizy pochodziły od 348 pacjentów leczonych w trzech ośrodkach w Finlandii. Mediana wieku pacjentów w momencie rozpoczęcia choroby wyniosła 4,7 roku (wiek między 0,7 – 15,9 roku). Mediana wieku pacjentów, w którym rozpoczęto leczenie inhibitorami TNF $\alpha$  wyniosła 10,8 roku (2,17 – 19,16 roku).

W analizie uwzględniono 1516 pacjentolat – dzieliły się one na: 213 pacjentów (710 pacjentolat) leczonych etanerceptem, 214 pacjentów (591 pacjentolat) leczonych infliksymabem, 94 pacjentów (188 pacjentolat) leczonych adalimumabem, 9 pacjentów (8 pacjentolat) leczonych rituksymabem, 8 pacjentów (5,3 pacjentolat) leczonych anakinrą, 6 pacjentów (6,4 pacjentolat) leczonych abataceptem, 4 pacjentów (6,4 pacjentolat) leczonych tocilizumabem i 3 pacjentów (1 pacjentorok) leczonych golimumabem.

Mediana czasu udziału w badaniu poszczególnych pacjentów wyniosła 50,5 miesiąca (1,0 - 154,7 miesiąca). Mediana wieku pacjentów kończących udział w badaniu wyniosła 15,9 roku (3,8 – 29,0 lat).

U 319 pacjentów (92%) wystąpiło przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane. Najczęstszymi zdarzeniami niepożadanymi były infekcje (247 pacjentów [79%]), reakcje w miejscu podania leku, zapalenie błony naczyniowej oka oraz lekkie podwyższenie poziomu aminotransferazy alaninowej. U jednego pacjenta przyjmującego golimumab wystąpiła łagodna infekcja.

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 121 pacjentów (53%). Pośród 44 pacjentów (12,6%), u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane związane z infekcją, znalazło się 21 pacjentów leczonych etanerceptem, 3 pacjentów leczonych adalimumabem oraz 1 pacjent stosujący golimumab.

Infekcje górnych dróg oddechowych wystąpiły u 123 pacjentów (57,7%) stosujących etanercept oraz u 36 pacjentów (38,3%) stosujących adalimumab.

Źródło: Tarkiainen 2015.

#### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

##### Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono dodatkowych informacji o bezpieczeństwie golimumabu.

##### European Medicines Agency (EMA)

Na stronie internetowej EMA odnaleziono informację, iż do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem preparatu Simponi należą zakażenia górnych dróg oddechowych, takie jak zakażenia nosa, gardła lub krtani. Do najpoważniejszych zdarzeń niepożądanych należą: posocznica (zakażenie krwi), zapalenie płuc, gruźlica i zakażenia wywołane przez grzyby lub drożdże, zaburzenia demielinizacyjne (zaburzenia wskazujące na uszkodzenie ochronnych osłonek wokół nerwów, takie jak zmiany widzenia i osłabienie ramion lub nóg), wznowa zapalenia wątroby typu B, zastoinowa niewydolność serca, objawy przypominające toczeń, zaburzenia w obrazie krwi, poważne reakcje alergiczne, zapalenie naczyń krwionośnych oraz chłoniak i białaczka (rodzaje raka białych krwinek) [EMA 2016].

Źródło: EPAR Simponi, EMA 2016

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000992/WC500052370.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000992/WC500052370.pdf) [dostęp: 14.05.2018]

W ChPL produktu Siponi® odnaleziono poniższe informacje na temat bezpieczeństwa.

Pacjenci muszą być uważnie kontrolowani ze względu na możliwość wystąpienia zakażeń, w tym zakażeń gruźliczych zarówno przed, podczas, jak i po zakończeniu leczenia produktem Simponi®. Eliminacja golimumabu może trwać do 5 miesięcy, dlatego bardzo istotna jest obserwacja pacjentów w tym okresie. Leczenie produktem Simponi® należy przerwać, jeśli u pacjenta wystąpią objawy poważnego zakażenia lub posocznicy.

Produktu Simponi® nie należy stosować u pacjentów z istotnymi klinicznie, czynnymi zakażeniami. U pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, należy zachować szczególną ostrożność rozważając podanie produktu Simponi®. Pacjentom należy doradzić, aby jeśli to możliwe, unikali narażenia na czynniki potencjalnie zwiększające ryzyko zakażenia.

Pacjenci przyjmujący antagonistę TNF są bardziej podatni na ciężkie zakażenia. U pacjentów leczonych produktem Simponi® obserwowano występowanie zakażeń bakteryjnych (w tym posocznicy i zapalenia płuc), mykobakteryjnych (w tym gruźlicy), inwazyjnych zakażeń grzybiczych i innych zakażeń oportunistycznych, łącznie ze zgonami. Niektóre z tych ciężkich zakażeń wystąpiły u pacjentów otrzymujących równocześnie leczenie immunosupresyjne, co dodatkowo do choroby podstawowej mogło predysponować ich do zakażeń. Pacjentów leczonych produktem Simponi®, u których wystąpiło nowe zakażenie należy poddać ścisłej obserwacji oraz całościowemu procesowi diagnostycznemu. Jeżeli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie lub posocznica, należy przerwać podawanie produktu Simponi® i rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze do czasu opanowania zakażenia. U pacjentów, którzy zamieszkiwali lub podróżowali na terenach endemicznego występowania inwazyjnych zakażeń grzybiczych, takich jak histoplazmoza, kokcydiodomykoza lub blastomykoza, należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania produktu Simponi® przed rozpoczęciem leczenia produktem Simponi®. Jeśli u pacjentów z grupy ryzyka leczonych produktem Simponi® wystąpi ciężka choroba ogólnoustrojowa, należy podejrzewać u nich inwazyjne zakażenie grzybicze. O ile to możliwe, w przypadku tych pacjentów diagnostykę i empiryczne leczenie przeciwgrzybicze należy prowadzić w porozumieniu z lekarzem posiadającym doświadczenie w leczeniu pacjentów z inwazyjnym zakażeniem grzybiczym.

##### Gruźlica

Obserwowano przypadki czynnej gruźlicy u pacjentów przyjmujących produkt Simponi®. Należy zauważyć, że w większości przypadków była to gruźlica z lokalizacją pozapłucną lub gruźlica prosówkowa. W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy nie można rozpoczynać leczenia produktem Simponi®.

##### Wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV)

Wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B występowała u pacjentów otrzymujących antagonistę TNF, włączając produkt Simponi®, którzy są przewlekłymi nosicielami tego wirusa (tj. nosicielami antygenu powierzchniowego). W niektórych przypadkach doszło do zgonów.

Nosiciele wirusa zapalenia wątroby typu B, którzy wymagają leczenia produktem Simponi®, należy ściśle monitorować w celu wykrycia objawów aktywnego zakażenia HBV w czasie leczenia produktem Simponi® oraz kilka miesięcy po zakończeniu terapii. Odpowiednie dane dotyczące leczenia pacjentów, którzy są nosicielami wirusa HBV, lekami przeciwwirusowymi w skojarzeniu z leczeniem antagonistami TNF w celu zahamowania wznowy HBV, nie są dostępne. U pacjentów, u których doszło do wznowy wirusowego zapalenia wątroby typu B, należy przerwać leczenie produktem Simponi® i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia wspomagającego.

#### *Nowotwory złośliwe i choroby limfoproliferacyjne*

Potencjalny wpływ antagonistów TNF na rozwój nowotworów złośliwych jest nieznan. Biorąc pod uwagę obecną wiedzę nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka, białaczki lub innego nowotworu złośliwego u pacjentów leczonych antagonistami TNF. U pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub rozważając kontynuację leczenia u pacjentów, u których wystąpił nowotwór złośliwy, należy zachować ostrożność rozważając leczenie antagonistami TNF.

#### *Nowotwory złośliwe w populacji pediatrycznej*

W okresie porejestrycyjnym u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (do 22. roku życia) leczonych antagonistami TNF (początek leczenia w wieku  $\leq 18$  lat) opisywano przypadki nowotworów złośliwych, z których część zakończyła się zgonem. W około połowie przypadków były to chłoniaki. Pozostałe przypadki stanowiły różnorodne nowotwory złośliwe, w tym rzadkie nowotwory zwykle związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u dzieci i młodzieży leczonych antagonistami TNF.

#### *Chłoniaki i białaczki*

W badaniach klinicznych wszystkich czynników hamujących aktywność TNF, włączając produkt Simponi®, które były kontrolowane, stwierdzono większą ilość przypadków chłoniaków u pacjentów otrzymujących leczenie hamujące aktywność TNF niż u pacjentów grup kontrolnych. W czasie badań klinicznych fazy IIb i III dotyczących stosowania produktu Simponi® w reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS), łuszczycowym zapaleniu stawów (ŁZS) i zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ZZSK), częstość występowania chłoniaków u pacjentów leczonych produktem Simponi® była większa niż oczekiwana w populacji ogólnej. U pacjentów leczonych produktem Simponi® zgłaszano przypadki białaczki. U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z wieloletnią wysoką aktywnością zapalną choroby stwierdza się podwyższone wyjściowe ryzyko zachorowania na chłoniaka lub białaczkę, co dodatkowo utrudnia ocenę ryzyka.

#### *Nowotwory złośliwe inne niż chłoniak*

W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy IIb i III, produktu Simponi®, reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycowego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, częstość występowania nowotworów złośliwych, które nie były chłoniakami (wyłączając raka skóry niebędącego czerniakiem) była podobna w grupie otrzymującej produkt Simponi® i grupie kontrolnej.

#### *Dysplazja/rak jelita grubego*

Nie wiadomo, czy leczenie golimumabem ma wpływ na ryzyko rozwoju dysplazji lub raka jelita grubego. Wszystkich pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy mają zwiększone ryzyko wystąpienia dysplazji lub raka jelita grubego (na przykład pacjenci z długotrwałym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) oraz pacjentów, u których w przeszłości rozpoznano dysplazję lub raka jelita grubego, należy przed rozpoczęciem leczenia i w czasie trwania choroby badać w regularnych odstępach czasu w kierunku dysplazji. Badanie powinno obejmować kolonoskopię i biopsję zgodnie z lokalnymi zaleceniami. U pacjentów ze świeżo rozpoznaną dysplazją leczonych produktem Simponi®, należy starannie przeanalizować indywidualne ryzyko i korzyści i zastanowić się, czy należy kontynuować leczenie.

#### *Nowotwory skóry*

U pacjentów przyjmujących leki blokujące aktywność TNF, w tym produkt Simponi®, zgłaszano przypadki występowania czerniaka oraz raka z komórek Merkla. Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry, zwłaszcza u pacjentów, u których stwierdza się czynniki ryzyka rozwoju raka skóry.

#### *Zastoinowa niewydolność serca*

Podczas stosowania czynników hamujących TNF, w tym produktu Simponi®, zgłaszano przypadki wystąpienia lub nasilenia zastoinowej niewydolności serca. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. W badaniu klinicznym innego antagonisty TNF zaobserwowano nasilenie zastoinowej niewydolności serca i zwiększoną śmiertelność w wyniku zastoinowej niewydolności serca. Nie badano produktu Simponi® u pacjentów z zastoinową

niewydolnością serca. Należy zachować ostrożność stosując produkt Simponi® u pacjentów z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II wg NYHA). Pacjentów tych należy ściśle kontrolować. Należy przerwać leczenie produktem Simponi® u pacjentów, u których pojawiły się nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub wystąpiło nasilenie istniejących objawów.

#### *Przypadki neurologiczne*

Stosowanie czynników hamujących TNF, w tym produktu Simponi®, wiązano z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego i chorób demielinizacyjnych obwodowego układu nerwowego. Zaleca się dokładne rozważenie korzyści i ryzyka podawania antagonistów TNF pacjentom z istniejącymi wcześniej lub ostatnio zaistniałymi objawami zaburzeń demielinizacyjnych przed rozpoczęciem leczenia produktem Simponi®. W przypadku wystąpienia tych zaburzeń należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Simponi®.

#### *Operacje chirurgiczne*

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu Simponi® u pacjentów po zabiegach chirurgicznych, włączając plasterkę stawu jest ograniczone. W przypadku planowania zabiegu chirurgicznego należy wziąć pod uwagę długi okres półtrwania. Pacjent wymagający przeprowadzenia operacji podczas leczenia produktem Simponi®, musi być bardzo uważnie kontrolowany czy występują u niego ewentualne zakażenia, oraz należy zastosować u niego odpowiednie działania.

#### *Immunosupresja*

Ponieważ TNF jest mediatorem reakcji zapalnych i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną, istnieje możliwość, że leczenie antagonistami TNF (włączając produkt Simponi®) może wpływać na zdolności obronne organizmu przeciw zakażeniom i nowotworom.

#### *Zjawiska autoimmunizacyjne*

Względny niedobór TNF $\alpha$  wywołany leczeniem antagonistą TNF może spowodować uruchomienie zjawisk autoimmunizacyjnych. Jeśli u chorego leczonego produktem Simponi® wystąpią objawy wskazujące na zespół toczniopodobny oraz stwierdzone zostaną przeciwciała przeciw dwuniciowemu DNA, należy przerwać leczenie produktem Simponi®.

#### *Reakcje hematologiczne*

Po wprowadzeniu do obrotu produktu pojawiły się doniesienia o pancytopenii, leukopenii, neutropenii, niedokrwistości aplastycznej i trombocytopenii u pacjentów otrzymujących antagonistów TNF. W badaniach klinicznych przy stosowaniu produktu Simponi® stwierdzano rzadko cytopenie, w tym pancytopenię. Wszystkich pacjentów należy poinformować o konieczności uzyskania natychmiastowej pomocy lekarskiej w przypadku wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych wskazujących na zmianę składu krwi obwodowej (dyskrazję) (np. utrzymująca się gorączka, zasinienie, krwawienia, bladeść). U pacjentów z potwierdzonymi znacznymi nieprawidłowościami hematologicznymi należy rozważyć przerwanie leczenia produktem Simponi®.

#### *Równoczesne podawanie antagonistów TNF z anakinrą*

W przypadku jednoczesnego stosowania anakinry i innego antagonisty TNF, etanerceptu, stwierdzano w badaniach klinicznych ciężkie zakażenia i neutropenię, przy czym nie obserwowano dodatkowych korzyści klinicznych. Z uwagi na charakter zdarzeń niepożądanych stwierdzanych w przypadku takiego leczenia skojarzonego, podobna toksyczność może wystąpić także przy skojarzeniu anakinry i innych antagonistów TNF. Skojarzone podawanie produktu Simponi® i anakinry jest niezalecane.

#### *Równoczesne podawanie antagonistów TNF z abataceptem*

W badaniach klinicznych jednoczesne podawanie antagonistów TNF z abataceptem łączono ze zwiększonym ryzykiem zakażeń, w tym ciężkich zakażeń w porównaniu ze stosowaniem antagonistów TNF w monoterapii, przy czym nie obserwowano dodatkowych korzyści klinicznych. Skojarzone podawanie produktu Simponi® i abataceptu jest niezalecane.

#### *Równoczesne podawanie innych leków biologicznych*

Ilość informacji dotyczących podawania produktu Simponi® równocześnie z innymi biologicznymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu takich samych schorzeń, jakie leczy się produktem Simponi®, jest niewystarczająca. Nie zaleca się podawania produktu Simponi® równocześnie z takimi lekami biologicznymi ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka zakażenia, a także wystąpienia innych potencjalnych interakcji farmakologicznych.

#### *Zamiana jednego biologicznego produktu leczniczego z grupy DMARDS na inny produkt leczniczy biologiczny z grupy DMARDS*

Podczas zmiany jednego produktu leczniczego biologicznego na inny, biologiczny produkt leczniczy należy zachować ostrożność, a pacjentów należy nadal monitorować, gdyż nakładanie się na siebie działań



biologicznych może spowodować dodatkowe zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w tym zakażenia.

#### *Szczepienia/czynniki zakaźne o zastosowaniu terapeutycznym*

Pacjenci leczeni produktem Simponi® mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem szczepionek zawierających żywe drobnoustroje. Ilość danych dotyczących odpowiedzi na szczepienie i rozwoju wtórnego zakażenia po podaniu szczepionek zawierających żywe drobnoustroje u pacjentów otrzymujących leczenie anty-TNF jest ograniczona. Po podaniu szczepionek zawierających żywe drobnoustroje może dojść do rozwoju zakażeń klinicznych, w tym także zakażeń rozsianych.

Podanie innych czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym, takich jak żywe atenuowane bakterie (np. szczepionka BCG podawana dopęcherzowo w ramach immunoterapii przeciwnowotworowej), może spowodować rozwój zakażeń klinicznych, w tym także zakażeń rozsianych. Nie zaleca się podawania czynników zakaźnych o zastosowaniu terapeutycznym jednocześnie z produktem leczniczym Simponi®.

#### *Reakcje alergiczne*

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki ciężkich ogólnoustrojowych reakcji nadwrażliwości (w tym reakcji anafilaktycznych) po podaniu Simponi®. Niektóre z tych reakcji wystąpiły po pierwszym podaniu produktu leczniczego. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej poważnej reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie produktu Simponi® i rozpocząć właściwe leczenie.

#### *Nadwrażliwość na lateks*

Oślonka igły wstrzykiwacza lub ampułko-strzykawki jest wyprodukowana z suchej gumy naturalnej zawierającej lateks, i może wywołać reakcje nadwrażliwości, u osób z nadwrażliwością na lateks.

#### *Specjalne grupy pacjentów*

Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat) W badaniach III fazy u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego nie obserwowano ogólnych różnic dotyczących zdarzeń niepożądanych, poważnych zdarzeń niepożądanych oraz poważnych zakażeń u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, którzy otrzymywali produkt Simponi® w porównaniu do młodszych pacjentów. W leczeniu pacjentów w podeszłym wieku należy jednak zachować ostrożność, szczególnie w odniesieniu do występowania zakażeń. W badaniu u pacjentów z osiową spondyloartropatią bez zmian radiologicznych nie wzięli udziału pacjenci w wieku 45 lat i starsi.

#### *Niewydolność nerek lub wątroby*

Nie prowadzono specjalnych badań u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub wątroby. U pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby produkt Simponi® należy stosować ostrożnie.

#### *Szczepienia*

Jeśli to możliwe, zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia produktem Simponi®, dzieci i młodzież, miały wykonane wszystkie szczepienia zalecane w aktualnie obowiązujących wytycznych dotyczących szczepień ochronnych.

#### *Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych*

Produkt Simponi® zawiera sorbitol (E420). Produktu Simponi® nie należy stosować u pacjentów z wrodzoną nietolerancją fruktozy.

#### *Możliwość błędnego podania leku*

Zarejestrowano dwie moce produktu leczniczego Simponi® przeznaczonego do podawania w iniekcjach podskórnych – 50 mg i 100 mg. Istotne jest, aby w celu podania właściwej dawki zgodnie ze wskazaniami dotyczącymi dawkowania leku zastosować produkt o odpowiedniej mocy. Należy dopilnować podania produktu o właściwej mocy, aby upewnić się, że pacjentowi nie grozi przedawkowanie ani podanie za małej dawki.

Źródło: ChPL Simponi

[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 14.05.2018].

#### **Food and Drug Administration, FDA**

Poważne infekcje oraz choroby nowotworowe:

- Poważne zakażenia prowadzące do hospitalizacji lub zgonu, w tym gruźlica (TB), posocznica bakteryjna, grzybica inwazyjna (taka jak histoplazmoza) i inne infekcje oportunistyczne wystąpiły u pacjentów otrzymujących SIMPONI.
- Przerwać stosowanie SIMPONI, jeśli u pacjenta dojdzie do ciężkiej infekcji lub sepsy.
- Wykonaj test dla utajonego TB; jeśli wynik jest pozytywny, rozpocznij leczenie gruźlicy przed rozpoczęciem stosowania SIMPONI.

- Monitoruj wszystkich pacjentów pod kątem aktywnej TB podczas leczenia, nawet jeśli początkowy test TB jest ujemny.
- U dzieci i młodzieży leczonych blokerami TNF zgłaszano chłoniaki i inne nowotwory złośliwe, niektóre z nich były śmiertelne.

Źródło: FDA 2018

<http://www.janssenlabels.com/package-insert/product-monograph/prescribing-information/SIMPONI+ARIA-pi.pdf> [dostęp 14.05.2018].

Ponadto 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.

Informacje umieszczone na stronie internetowej FDA opisują obniżenie zdolności układu immunologicznego pacjentów stosujących inhibitory TNF $\alpha$  do zwalczania infekcji, przez co pacjenci ci są narażeni na występowanie ciężkich, wieloorganowych infekcji, które mogą wymagać hospitalizacji. Ze względu na działania niepożądane związane ze stosowaniem inhibitorów TNF $\alpha$  należy przedyskutować z lekarzem prowadzącym wady i zalety takiego leczenia.

Źródło: FDA 2017

<https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm270849.htm> [dostęp 14.05.2018].

### VigiAccess

W europejskiej bazie działań niepożądanych leków, w której publikowane są dane z systemu EudraVigilance prowadzonego przez Europejską Agencję Leków (EMA), odnaleziono informację o 15 554 pacjentach stosujących preparat Simponi, u których stwierdzono występowanie zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych ze stosowanym leczeniem. Jednak wśród tych danych jedynie 59 przypadków dotyczyło osób w wieku 2-17 lat i dane dla tej podgrupy pacjentów nie zostały wyszczególnione (VigiAccess).

Źródło: Vigiaccess

<http://www.vigiaccess.org/> [dostęp 14.05.2018].

## 4.3. Komentarz Agencji

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Simponi (golimumab) w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie metotreksatem (MTX).

W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych zidentyfikowano jedno badanie kliniczne typu withdrawal trial (z randomizowanym odstawieniem leczenia aktywnego) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa golimumabu w porównaniu z placebo (GO-KIDS). Badanie GO-KIDS było poprawnie zaprojektowaną próbą kliniczną, podwójnie zaślepioną. Badanie charakteryzowało się niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego i uzyskało maksymalną punktację w skali Jadad.

Ponadto w wyniku wyszukiwania badań pierwotnych odnaleziono trzy randomizowane badania kliniczne komparatorów w porównaniu z placebo w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów: Lovell 2008a (badanie adalimumabu), Lovell 2000 (badanie etanerceptu) oraz CHERISH (badanie tocilizumabu). Wszystkie badania dotyczące komparatorów miały konstrukcję typu withdrawal trial.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono oddzielnie dla każdej fazy badania: faza wstępna, faza randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego, faza przedłużona oraz w przypadku bezpieczeństwa cały okres trwania badania.

### Skuteczność kliniczna

**FAZA I (WSTĘPNA): AKTYWNE LECZENIE WSZYSTKICH PACJENTÓW**

Odpowiedź według kryteriów ACR Pedi (przedstawione wyniki dotyczą leków GOL, ADA, ETA oraz TOC)

ACR Pedi 30: porównywane leki (GOL, ADA, ETA) stosowane w leczeniu skojarzonym z MTX, charakteryzowały się podobną częstością odpowiedzi według kryterium ACR Pedi 30, na poziomie ok 90% (89 – 94%). Jeżeli były stosowane w monoterapii, poziom odpowiedzi ACR Pedi 30 był niższy i wynosił ok. 75%.

ACR Pedi 50: odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR Pedi 50 przy leczeniu skojarzonym z MTX wynosił ok. 80-90%. Przy monoterapii, odsetek ten był niższy i wynosił ok. 64%.

ACR Pedi 70: odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR Pedi 70 przy leczeniu skojarzonym z MTX wynosił ok. 60-70%. Przy monoterapii, odsetek ten był niższy i wynosił ok. 36-46%.



ACR Pedi 90: odpowiedzi według kryterium ACR Pedi 90 uzyskało ok. 26-28% pacjentów leczonych monoterapią ADA lub leczeniem skojarzonym ADA lub TOC (różnice między monoterapiami, a leczeniem skojarzonym nie były tak widoczne, jak w przypadku punktów końcowych ACR Pedi 30, 50, 70). W przypadku grupy otrzymującej GOL+MTX, odpowiedź ACR Pedi 90 uzyskało ponad 36% pacjentów.

#### Poprawa według poszczególnych składowych kryterium ACR Pedi

Liczba stawów z aktywnym zapaleniem stawów: leki stosowane w leczeniu skojarzonym z MTX charakteryzowały się podobnym poziomem odpowiedzi – redukcja liczby stawów z aktywnym zapaleniem o ok. 70-80% (w tym 80,3% redukcji dla GOL). Leki stosowane w monoterapii charakteryzowały się niższym poziomem redukcji – o ok. 56%.

Liczba stawów z ograniczeniem ruchomości: leki stosowane w leczeniu skojarzonym z MTX charakteryzowały się podobnym poziomem odpowiedzi – redukcja liczby stawów z aktywnym zapaleniem o ok. 65% (63-65,5%). Leki stosowane w monoterapii charakteryzowały się niższym poziomem redukcji, przy czym dla ADA wyniosła ona 44%, zaś dla ETA – 23%. Różnica pomiędzy wynikami obu monoterapii może wynikać z wyjściowo wyższej liczby stawów z ograniczeniem ruchomości (o ponad 50%) w badaniu Lovell 2000.

#### Ogólna ocena aktywności choroby według lekarza

Terapie skojarzone z MTX cechowała poprawa ogólnej oceny aktywności według lekarza o ok. 70-75% (w tym 76% dla GOL). Monoterapie cechowała mniejsza poprawa (60-64%).

#### Ogólna ocena dobrostanu dziecka według rodzica

Cztery z pięciu analizowanych grup (z wyjątkiem ADA+MTX) charakteryzowały się poprawą ogólnej oceny dobrostanu dziecka w ocenie rodzica o 50%.

#### Funkcjonowanie fizyczne według wskaźnika niepełnosprawności kwestionariusza CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire-Disability Index)

Monoterapie charakteryzowały się mniejszą poprawą w zakresie funkcjonowania fizycznego mierzonego wskaźnikiem CHAQ-DI niż terapie skojarzone (34-37%). W odniesieniu do terapii skojarzonych widoczne było duże zróżnicowanie – od 41 (GOL) do 64% (ADA).

#### Ocena markerów stanu zapalnego – OB lub CRP

Wszystkie leki powodowały redukcję poziomu markerów stanu zapalnego. Redukcja w odniesieniu do GOL była relatywnie najmniejsza (średnio 13%).

#### Odsetek pacjentów z nieaktywnym MIZS

Jedynie w badaniu GO-KIDS oceniano odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą. Nieaktywna choroba zdefiniowana została jako jednoczesne spełnienie następujących kryteriów: ocena lekarza poniżej 0,5 (w skali 0-10), brak stawów z aktywnym zapaleniem, brak objawów takich jak wysypka, gorączka, powiększenie węzłów chłonnych, śledziony lub wątroby, brak zapalenia błony naczyniowej oka oraz wynik OB. poniżej 20 mm/h oraz czas trwania porannej sztywności poniżej 15 minut.

Po 16 tygodniach terapii GOL nieaktywną chorobą charakteryzowało się 59 z 173 (34,1%) uczestników badania GO-KIDS.

#### **FAZA II: RANDOMIZOWANE ODSTAWIENIE LECZENIA AKTYWNEGO**

#### Odsetek pacjentów z zaostrzeniem choroby oraz czas do zaostrzenia choroby

W przypadku badania GO-KIDS nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie między grupą z kontynuacją leczenia aktywnego, a grupą z odstawieniem leczenia aktywnego.

#### Odpowiedź według kryteriów ACR Pedi

ACR Pedi 30: w przypadku badania GO-KIDS nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie między grupą z kontynuacją leczenia aktywnego, a grupą z odstawieniem leczenia aktywnego.

ACR Pedi 50: w przypadku badania GO-KIDS nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie między grupą z kontynuacją leczenia aktywnego, a grupą z odstawieniem leczenia aktywnego.

ACR Pedi 70: w przypadku badania GO-KIDS nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie między grupą z kontynuacją leczenia aktywnego, a grupą z odstawieniem leczenia aktywnego.

ACR Pedi 90: w przypadku badania GO-KIDS nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie między grupą z kontynuacją leczenia aktywnego, a grupą z odstawieniem leczenia aktywnego.

#### Odsetek pacjentów z remisją MIZS

Jedynie w badaniu GO-KIDS raportowano odsetek pacjentów z remisją choroby w fazie II. Była ona zdefiniowana jako nieaktywna choroba, utrzymująca się nieprzerwanie przez co najmniej 6 miesięcy, w trakcie przyjmowania leków. Jeżeli pacjent uzyskał remisję w fazie II, zgodnie z protokołem badania, nie kontynuowano u niego leczenia w fazie przedłużonej.

Na przestrzeni fazy II remisję osiągnęło 10 z 78 (12,8%) pacjentów zrandomizowanych w fazie II do utrzymania leczenia aktywnego oraz 9 z 76 (11,8%) pacjentów zrandomizowanych w fazie II do odstawienia leczenia aktywnego stosowanego w fazie wstępnej. Różnica między grupami nie była statystycznie istotna.

#### FAZA III (PRZEDŁUŻONA): AKTYWNE LECZENIE WSZYSTKICH PACJENTÓW

Odpowiedź według kryteriów ACR Pedi (przedstawione wyniki dotyczą leków GOL, ADA, ETA oraz TOC)

ACR Pedi 30: długotrwałe leczenie aktywne prowadziło do uzyskania odpowiedzi ACR Pedi 30 u ok. 60 do 90% pacjentów.

ACR Pedi 50: długotrwałe leczenie aktywne prowadziło do uzyskania odpowiedzi ACR Pedi 50 u ok. 60 do 90% pacjentów. W badaniu GO-KIDS wszyscy pacjenci, którzy osiągnęli 30% kryterium poprawy, osiągnęli jednocześnie poprawę o co najmniej 50%.

ACR Pedi 70: długotrwałe leczenie aktywne prowadziło do uzyskania odpowiedzi ACR Pedi 70 u co najmniej 50% leczonych pacjentów (od ok. 50 do 75% chorych). W przypadku obu grup GOL było to ok. 2/3 leczonych.

ACR Pedi 90: kryterium ACR Pedi 90 raportowano w fazach przedłużonych badań GOL i ADA. Odpowiedź ACR Pedi 90 uzyskało ok. 50-55% leczonych.

#### Odsetek pacjentów z nieaktywnym MIZS

Jedynie w badaniu GO-KIDS oceniano odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą. Nieaktywna choroba zdefiniowana została jako jednoczesne spełnienie następujących kryteriów: ocena lekarza poniżej 0,5 (w skali 0-10), brak stawów z aktywnym zapaleniem, brak objawów takich jak wysypka, gorączka, powiększenie węzłów chłonnych, śledziony lub wątroby, brak zapalenia błony naczyniowej oka oraz wynik OB. poniżej 20 mm/h oraz czas trwania sztywności porannej poniżej 15 minut.

Po 96 tygodniach badania GO-KIDS, nieaktywną chorobą charakteryzowało się 33 z 69 (47,8%) pacjentów zrandomizowanych w fazie II do utrzymania leczenia aktywnego (w sumie 96 tygodni nieprzerwanej terapii GOL) oraz 27 z 64 (42,2%) pacjentów zrandomizowanych w fazie II do odstawienia leczenia aktywnego stosowanego w fazie wstępnej (min. 48 tygodni nieprzerwanej terapii GOL).

#### Odsetek pacjentów z remisją MIZS

Jedynie w badaniu GO-KIDS raportowano odsetek pacjentów z remisją choroby w fazie III. Była ona zdefiniowana jako nieaktywna choroba, utrzymująca się nieprzerwanie przez co najmniej 6 miesięcy, w trakcie przyjmowania leków. Jeżeli pacjent uzyskał remisję w fazie II, zgodnie z protokołem badania, nie kontynuowano u niego leczenia w fazie przedłużonej.

Na przestrzeni całego badania, remisję osiągnęło 35 z 78 (44,9%) pacjentów zrandomizowanych w fazie II do utrzymania leczenia aktywnego oraz 33 z 76 (43,4%) pacjentów zrandomizowanych w fazie II do odstawienia leczenia aktywnego stosowanego w fazie wstępnej.

#### Wskaźnik aktywności MIZS (JADAS71-ESR)

Długotrwałe leczenie GOL doprowadziło do ograniczenia aktywności MIZS wyrażanej wskaźnikiem aktywności młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ang. *Juvenile Arthritis Disease Activity Score, JADAS71*; zakres skali od 0 do 101). Pacjenci zrandomizowani w fazie II do utrzymania leczenia aktywnego osiągnęli wskaźnik JADAS71-ESR na poziomie średnio 5,1 (SD= 11,8), startując z wyjściowego poziomu 25,7 (SD= 12,8), natomiast pacjenci zrandomizowani w fazie II do odstawienia leczenia aktywnego stosowanego w fazie wstępnej osiągnęli wskaźnik JADAS71-ESR na poziomie średnio 5,2 (SD= 10,8), startując z wyjściowego poziomu 25,6 (SD= 11,4).

#### Bezpieczeństwo

##### FAZA I (WSTĘPNA): AKTYWNE LECZENIE WSZYSTKICH PACJENTÓW

#### Golimumab

Podczas fazy wstępnej co najmniej jedno zdarzenie niepożądane odnotowano u 118 pacjentów (68,2%). Najczęściej zgłaszano zdarzenia niepożądane należące do grup takich jak: infekcje i zakażenia (38,7%) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (19,7%). Co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane wystąpiło u 8 pacjentów (4,6%). Reakcja w miejscu iniekcji leku wystąpiła u 10 pacjentów (5,8%). Czterech pacjentów (2,3%) przerwało terapię z powodu zdarzeń niepożądanych.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w fazie wstępnej badania wynosiła 564,7 na 100 pacjentolat. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w fazie wstępnej badania wynosiła 16,8 na 100 pacjentolat.

#### Golimumab vs. komparatory

W badaniu golimumabu oraz tocilizumabu częstość występowania zdarzeń niepożądanych na 100 pacjentolat jest podobna. Największą częstość występowania zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na 100 pacjentolat odnotowano w badaniu adalimumabu (w badaniu podana została wartość na pacjenotrok).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych podczas fazy wstępnej w badaniu golimumabu i badaniu tocilizumabu była zbliżona, z wyjątkiem zapalenia nosogardła, które wystąpiło u znacznie mniejszego odsetka pacjentów leczonych golimumabem (9,2%) niż tocilizumabem (17,1%). Natomiast w fazie wstępnej badania etanerceptu odnotowano znacznie większą częstość występowania: infekcji górnych dróg oddechowych, wymiotów, nudności, ból brzucha, bólu głowy oraz reakcji w miejscu iniekcji w porównaniu z badaniem golimumabu.

## FAZA II: RANDOMIZOWANE ODSTAWIENIE LECZENIA AKTYWNEGO

### Golimumab

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa golimumabu w porównaniu z placebo wykazała IS mniejszą szansę wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem (OR=0,45; 95%CI: 0,20; 0,98; p=0,0453; RD=-13,56; 95%CI: -26,53; -0,60; p=0,0403) oraz zaburzeń ogólnych łącznie (OR=0,37; 95%CI: 0,14; 0,96; p=0,0406; RD=-12,08; 95%CI: -23,22; -0,93; p=0,0337) w grupie kontynuujących leczenie golimumabem. Analiza poszczególnych zdarzeń niepożądanych wskazała większą częstość występowania bólu brzucha w grupie placebo niż w grupie golimumabu (1,3% vs 9,2%; p=0,033). Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych nie wykazano IS różnic między grupami.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu GO-KIDS wynosiła 358,5 na 100 pacjentolat w grupie golimumabu oraz 526,6 na 100 pacjentolat w grupie placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z częstością 32,5 na 100 pacjentolat w grupie placebo oraz 17,1 na 100 pacjentolat w grupie golimumabu.

### Porównanie pośrednie bezpieczeństwa golimumabu i komparatorów

#### *Golimumab vs adalimumab*

Poniżej zestawiono wyniki porównania pośredniego bezpieczeństwa golimumabu (w skojarzeniu z metotreksatem) i adalimumabu (w skojarzeniu z metotreksatem) dla zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach obu leków. W ramach porównania pośredniego nie wykazano różnic IS między interwencjami pod względem ryzyka wystąpienia analizowanych zdarzeń niepożądanych. Ograniczeniem porównania jest to, iż dane z badania golimumabu dotyczą wszystkich zdarzeń niepożądanych, natomiast dane z badania adalimumabu przedstawiają inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane.

#### *Golimumab vs etanercept*

Ze względu na ograniczoną ilość danych dotyczących bezpieczeństwa z fazy randomizowanej badania etanerceptu nie jest możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego bezpieczeństwa golimumabu i etanerceptu.

#### *Golimumab vs tocilizumab*

W ramach porównania pośredniego nie wykazano różnic IS między grupami pod względem ryzyka wystąpienia analizowanych zdarzeń niepożądanych.

## FAZA III (PRZEDŁUŻONA): AKTYWNE LECZENIE WSZYSTKICH PACJENTÓW

### Golimumab

Wyniki bezpieczeństwa dotyczą 145 pacjentów, którzy zostali włączeni do fazy przedłużonej po fazie randomizowanej. Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane wystąpiło u 115 pacjentów (79,3%). Co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane wystąpiło u 20 pacjentów (13,8%).

### Golimumab vs etanercept

Porównanie bezpieczeństwa z faz przedłużonych badań golimumabu i etanerceptu dotyczy podobnego czasu stosowania terapii (ponad 2 lata). Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych podczas faz przedłużonych badań golimumabu i etanerceptu była podobna. W badaniu golimumabu 13,8% pacjentów doznało ciężkich zdarzeń niepożądanych a w badaniu etanerceptu 15,5% pacjentów. W obu badaniach podczas faz przedłużonych najczęściej występującymi zdarzeniami niepożadanymi były: infekcje górnych dróg oddechowych, ból głowy, ból brzucha, nudności oraz gorączka.

## CAŁY OKRES TRWANIA BADANIA

### Golimumab

Wyniki dotyczą 173 pacjentów, którzy zostali włączeni do badania. W trakcie badania GO-KIDS co najmniej jedno zdarzenie niepożądane wystąpiło u 160 (92,5%) pacjentów, natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 39 (22,5%) pacjentów. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożadanymi były: infekcje górnych dróg oddechowych (28,3%), zapalenie nosa i gardła (25,4%), zaostrzenie MIZS (22,5%) oraz wymioty (14,5%). Szesnastu (9,2%) pacjentów przerwało terapię z powodu zdarzeń niepożądanych.

### Golimumab vs adalimumab

Ograniczeniem porównania bezpieczeństwa golimumabu i adalimumabu z całego okresu trwania badań jest porównanie nie w pełni przystających do siebie danych. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych

golimumabu uwzględniają również ciężkie zdarzenia niepożądane. Natomiast częstości występowania zdarzeń niepożądanych adalimumabu dotyczą wyłącznie innych niż ciężkie zdarzenia niepożądane.

Profile bezpieczeństwa golimumabu i adalimumabu są zbliżone. Co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego podczas całego okresu trwania badań doświadczyło ok. 90% pacjentów w obu badaniach. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 22,5% pacjentów leczonych golimumabem i 18,3% pacjentów leczonych adalimumabem.

Najczęściej występującymi infekcjami w obydwu badaniach były infekcje górnych dróg oddechowych oraz zapalenie nosogardła. Ponadto w obu badaniach pacjenci doświadczali zdarzeń niepożądanych zaliczanych do grupy zdarzeń żołądkowo-jelitowych (wymioty, nudności), przy czym w badaniu adalimumabu nie odnotowano bólów brzucha.

Ponadto patrz ograniczenia AWA przedstawione w rozdziale 4.1.3.1. „Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy” oraz 4.1.4. „Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy”.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym Wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

##### Cel analizy według Wnioskodawcy

„Celem analizy jest ocena ekonomiczna stosowania golimumabu (Simponi®) w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) u dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg, w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”. Analizę kosztów terapii preparatem Simponi® przeprowadzono na tle kosztów terapii aktualnie refundowanych leków w powyższym programie lekowym MIZS, stosowanych u dzieci od 2. roku życia (adalimumabu i tocilizumabu) oraz od 4. roku życia (etanerceptu).”

##### Porównywane interwencje

Komparatorem dla rozważanej interwencji (Simponi) golimumab są adalimumab, tocilizumab i entercept. Adalimumab, etanercept oraz tocilizumab są refundowane w ramach programu lekowego B.33. „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”. W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej golimumab byłby technologią stosowaną w tej samej linii leczenia oraz w tym samym programie lekowym.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego - podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Perspektywa ta jest tożsama z perspektywą wspólną.

##### Technika analityczna

Dowody pochodzące z analizy klinicznej wskazują na równoważność golimumabu w porównaniu z adalimumabem, tocilizumabem i etanerceptem w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa, w populacji dzieci z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie metotreksatem. Wykonano analizę minimalizacji kosztów (CMA). Dodatkowo Wnioskodawca przeprowadził analizę ilorazu kosztu i efektu porównywanych technologii.

##### Horyzont czasowy

W analizie ekonomicznej przyjęto horyzont czasowy wynoszący 1 rok.

##### Model

Wnioskodawca przedstawił model stworzony z użyciem programu Microsoft Excel. Wnioskodawca analizował wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne różnicujące oceniane technologie medyczne, tj. koszty porównywanych leków oraz koszty podania leków.

Do oszacowanie efektu zdrowotnego u pacjentów z MIZS leczonych lekami biologicznymi wykorzystano wartości użyteczności przedstawione w publikacji Prince 2011. Użyteczności w badaniu Prince 2011 uzyskano na podstawie wyników kwestionariusza HUI3 zastosowanego w populacji pacjentów z MIZS rozpoczynających leczenie etanerceptem.



## 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Skuteczność kliniczna

#### Charakterystyka pacjentów

Analizowaną populację stanowią dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie metotreksatem. Zgodnie z zapisami do programu B.33 „Leczenie RZS i MIZS o przebiegu agresywnym” kwalifikowane są dzieci od 2 roku życia (do terapii adalimumabem lub tocilizumabem), albo od 4 roku życia (do terapii etanerceptem). Leczenie w programie w przypadku pacjentów, którzy ukończyli 18 rok życia w trakcie trwania terapii, można kontynuować w pediatrycznym ośrodku realizującym program lekowy dotyczący leczenia MIZS do czasu jej ukończenia, jednak nie dłużej niż do ukończenia 20 roku życia. W przypadku objęcia refundacją golimumabu we wnioskowanym wskazaniu w ramach programu lekowego B.33 lek Simponi będą mogli stosować pacjenci z masą ciała wynoszącą co najmniej 40 kg nie dłużej niż do ukończenia 20 r.ż.

Do wyznaczenia masy ciała i wzrostu pacjentów posłużono się siatkami centyłowymi, z których wynika, że masę ciała ok. 40 kg osiąga połowa dziewcząt i chłopców w wieku ok. 11,5 roku. Tym samym przyjęto, że populację docelową golimumabu stanowią dzieci i młodzież w wieku od 11,5 do 20 lat. Do oszacowania masy ciała i wzrostu osób w wieku 19. i 20. lat przyjęto założenie, że zmiana masy ciała i wzrostu między 18. i 19. r.ż. oraz między 19. a 20. r.ż. jest taka sama jak między 17. a 18 r.ż. Powierzchnię ciała oszacowano na podstawie wzoru DuBois i DuBois (Wzór na p.c.):

$BSA = (W^{0.425} \times H^{0.725}) \times 0.007184$ , gdzie: BSA – powierzchnia ciała (ang. *body surface area*) w m<sup>2</sup>, W – waga (ang. *weight*) w kg, H – wzrost (ang. *height*) w cm.

Do oszacowania masy ciała i wzrostu przeciętnych pacjentów w wieku od 11,5 do 20 lat z populacji docelowej posłużono się odsetkiem dziewcząt i chłopców z polskiego rejestru pacjentów leczonych biologicznie z MIZS (Żuber 2011). We wspomnianym rejestrze odsetek dziewcząt i chłopców wynosił odpowiednio 67% i 33%.

#### Rozkład wieku pacjentów z MIZS leczonych w programie lekowym B.33

Wnioskodawca przyjął udziały poszczególnych grup wiekowych pacjentów z MIZS (ICD-10 M08) leczonych w programie lekowym „Leczenie RZS i MIZS o przebiegu agresywnym” na podstawie danych NFZ przedstawionych w Analizie weryfikacyjnej dla leku Humira z 2014 r. Zgodnie z zapisami programu lekowego przyjęto, że grupę >18 r.ż. stanowią pacjenci między 18. a 20. r.ż. Ze względu na małą szczegółowość danych założono, że w ramach jednej grupy wiekowej poszczególne roczniki mają taki sam udział.

**Tabela 45. Oszacowane udziały poszczególnych roczników pacjentów ze wskazaniem M08 leczonych w programie lekowym „Leczenie RZS i MIZS o przebiegu agresywnym” w latach 2012-2014.**

Wiek pacjenta (lata)	Udział (%)		
	2012 rok	2013 rok	01-07.2014 roku
2	0,36	0,34	0,18
3	0,36	0,34	0,18
4	3,30	2,87	2,74
5	3,30	2,87	2,74
6	3,30	2,87	2,74
7	3,30	2,87	2,74
8	3,30	2,87	2,74
9	3,30	2,87	2,74
10	3,30	2,87	2,74
11	3,30	2,87	2,74
12	3,30	2,87	2,74
13	7,25	7,06	7,06
14	7,25	7,06	7,06
15	7,25	7,06	7,06
16	7,25	7,06	7,06
17	7,25	7,06	7,06
18	11,11	12,74	13,24
19	11,11	12,74	13,24



Wiek pacjenta (lata)	Udział (%)		
	2012 rok	2013 rok	01-07.2014 roku
20	11,11	12,74	13,24
suma	100,00	100,00	100,00

#### Dawkowanie ocenianych technologii medycznych

##### Golimumab

Zgodnie z ChPL dla leku Simponi, w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, dzieciom o masie ciała co najmniej 40 kg golimumab należy podawać w dawce 50 mg raz w miesiącu.

##### Adalimumab

Zgodnie z ChPL dla leku Humira zalecana dawka adalimumabu dla pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, w wieku od 2 do 12 lat, wynosi 24 mg/m<sup>2</sup> pc.:

- do maksymalnej pojedynczej dawki 20 mg adalimumabu (dla pacjentów w wieku od 2 do < 4 lat) oraz
- do maksymalnej pojedynczej dawki 40 mg adalimumabu (dla pacjentów w wieku od 4 do 12 lat)

podawanego co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym.

U pacjentów w wieku od 13 lat stosuje się dawkę 40 mg podawaną co drugi tydzień niezależnie od powierzchni ciała (ChPL Humira).

Oszacowanie średniej dawki adalimumabu stosowanej w analizowanej populacji przedstawiono w tabeli poniżej. W ramach oszacowania uwzględniono rozkład masy ciała i wzrostu pacjentów z wielostawowym MIZS przyjęty na podstawie siatek centylowych „OLAF” oraz skorygowany do 100% udział poszczególnych roczników pacjentów ze wskazaniem M08 w programie B.33 w okresie 01-07.2014 r. w grupie wiekowej 11,5-20 lat.

**Tabela 46. Średnia ważona dawka adalimumabu stosowana w analizowanej populacji**

Wiek [lata]	Powierzchnia ciała [m <sup>2</sup> ]	Dawka [mg]	Udział w populacji docelowej [%]
11,5	1,30	31,1	1,73
12	1,36	32,7	3,46
13 i więcej	nd	40,0	94,81
<b>Średnia dawka w jednym podaniu</b>		<b>39,6</b>	-

##### Etanercept

Zgodnie z ChPL dla leku Enbrel w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów zalecana dawka etanerceptu to:

- 0,4 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 25 mg) podawana we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy w tygodniu z przerwami co 3 – 4 dni lub
- 0,8 mg/kg masy ciała (do dawki maksymalnej 50 mg) podawana raz w tygodniu (ChPL Enbrel).

Oszacowanie średnich dawek etanerceptu stosowanych w analizowanej populacji przedstawiono w tabeli poniżej. W ramach oszacowania uwzględniono rozkład masy ciała i wzrostu pacjentów z wielostawowym MIZS przyjęty na podstawie siatek centylowych „OLAF” oraz skorygowany do 100% udział poszczególnych roczników pacjentów ze wskazaniem M08 w programie B.33 w okresie 01-07.2014 r. w grupie wiekowej 11,5-20 lat.

**Tabela 47. Oszacowanie średniej liczby podań w miesiącu i średniej dawki etanerceptu przypadającej na jedno podanie przy uwzględnieniu częstości stosowania dawki 0,8 mg/kg m.c. w populacji z MIZS**

Częstość iniekcji	Liczba podań w miesiącu	Średnia dawka w jednym podaniu [mg]	Średnia dawka miesięczna [mg]
Dwa razy w tygodniu	8,7	23,0	199,82
Raz w tygodniu	4,3	46,0	199,82
19,18% raz w tygodniu 80,82% dwa razy w tygodniu	<b>7,9</b>	<b>25,4</b>	199,82

Ponadto w ramach szacowania średniej dawki etanerceptu przyjęto na podstawie danych z holenderskiego rejestru pacjentów z MIZS, że 19,18% pacjentów przyjmuje etanercept w dawce 0,8 mg/kg m.c. podawanej

raz w tygodniu (Prince 2009). Uwzględniając częstość stosowania dawki 0,8 mg/kg m.c. oszacowano średnią liczbę podań etanerceptu w miesiącu i średnią dawkę przypadającą na jedno podanie.

**Tabela 48. Oszacowanie średniej liczby podań w miesiącu i średniej dawki etanerceptu przypadającej na jedno podanie przy uwzględnieniu częstości stosowania dawki 0,8 mg/kg m.c. w populacji z MIZS**

Częstość iniekcji	Liczba podań w miesiącu	Średnia dawka w jednym podaniu [mg]	Średnia dawka miesięczna [mg]
Dwa razy w tygodniu	8,7	23,0	199,82
Raz w tygodniu	4,3	46,0	199,82
19,18% raz w tygodniu, 80,82% dwa razy w tygodniu	<b>7,9</b>	<b>25,4</b>	199,82

#### Tocilizumab

Zgodnie z ChPL dla leku RoActemra w leczeniu wielostawowego MIZS zalecana dawka tocilizumabu u pacjentów powyżej 2 roku życia wynosi 8 mg/kg, podawana raz na 4 tygodnie u pacjentów o masie ciała większej lub równej 30 kg, lub 10 mg/kg, podawana raz na 4 tygodnie u pacjentów o masie ciała poniżej 30 kg (ChPL RoActemra).

Oszacowanie średniej dawki tocilizumabu stosowanej w analizowanej populacji przedstawiono w tabeli poniżej. W ramach oszacowania uwzględniono rozkład masy ciała i wzrostu pacjentów z wielostawowym MIZS przyjęty na podstawie siatek centylogowych „OLAF” oraz skorygowany do 100% udział poszczególnych roczników pacjentów ze wskazaniem M08 w programie B.33 w okresie 01-07.2014 r. w grupie wiekowej 11,5-20 lat.

**Tabela 49. Średnia ważona dawka tocilizumabu stosowana w analizowanej populacji**

Wiek [lata]	Masa ciała [kg]	Dawka [mg]	Udział w populacji docelowej [%]
11,5	40,0	320,0	1,73
12	42,8	342,1	3,46
13	47,8	382,7	8,92
14	52,1	417,0	8,92
15	55,4	443,1	8,92
16	57,7	461,9	8,92
17	59,4	475,2	8,92
18	60,7	485,8	16,73
19	62,0	496,4	16,73
20	63,4	507,0	16,73
<b>Średnia dawka w jednym podaniu</b>		<b>461,0</b>	-

#### Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich medycznych:

- kosztów leków biologicznych,
- kosztów podania leków,

Nie uwzględniono kosztów nieróżnicujących. Wnioskodawca ocenił różnicę kosztów golimumabu i komparatorów, koszty nieróżnicujące stanowiłyby wyłącznie tło dla ocenianych terapii i nie wpłynęłyby na wyniki końcowe oraz wnioski z analizy. W analizie ilorazu kosztu i efektu koszty nieróżnicujące nie wpłynęłyby na wielkość różnicy między współczynnikiem CUR dla golimumabu i współczynnikiem CUR dla komparatorów.

#### Koszty leków

##### Simponi (golimumab)

Wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego Simponi (golimumab) (roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, EAN: 5909990717187) w populacji chorych z wielostawowym MIZS w ramach programu lekowego B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”.

Aktualną cenę Simponi® (cena bez RSS) zaczerpnięto z Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.51). Wnioskowana cena zbytu netto wynosi

3 423,00 PLN. Pacjent w ramach programu lekowego otrzymuje lek bezpłatnie (całość kosztu pokrywa NFZ). Zleceniodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka (RSS),

Koszty produktów leczniczych zawierających adalimumab, etanercept i tocilizumab, oszacowano na podstawie komunikatu Departamentu Gospodarki Lekowej NFZ za kwiecień 2017 oraz Obwieszczenia Ministra Zdrowia ws. wykazu leków refundowanych. Do modelu zaimplementowano średni koszt ważony udziałem w refundacji.

**Tabela 50. Cena golimumabu na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 27 czerwca 2017 r**

Opakowanie	Cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Koszt 1 mg dla NFZ [PLN]
Bez RSS					
Simponi®, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg; 1 wstrzykiwacz	3 423,00	3 696,84	3 881,68	3 881,68	77,63

**Tabela 51. Cena golimumabu (Simponi®) z uwzględnieniem proponowanego RSS**

Opakowanie	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Koszt 1 mg dla NFZ [PLN]
Z RSS			

**Tabela 52. Koszt adalimumabu (Humira), etanerceptu (Benepali, Enbrel), tocilizumabu (RoActemra) na podstawie danych z komunikatu DGL za kwiecień 2017 r**

Lek	Średni koszt 1 mg, ważony udziałem w refundacji, dla NFZ [PLN]
Adalimumab	41,57
Etanercept	14,66
Tocilizumab	5,26

#### Koszt podania leku

W ramach analizy podstawowej przyjęto, że golimumab, adalimumab i etanercept u 100% pacjentów będą podawane w ramach świadczenia: *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*. Natomiast tocilizumab należy podawać co najmniej w warunkach ambulatoryjnych (wlew dożylny) bądź podawać w szpitalu dlatego też w ramach analizy podstawowej przyjęto, że lek będzie podawany u wszystkich pacjentów w ramach hospitalizacji.

#### Dyskontowanie

Ze względu na przyjęcie 12-miesięcznego horyzontu analizy nie dyskutowano kosztów i efektów zdrowotnych leczenia.

#### **Użyteczności stanów zdrowia**

Do oszacowanie efektu zdrowotnego u pacjentów z MIZS leczonych lekami biologicznymi wykorzystano wartości użyteczności przedstawione w publikacji Prince 2011. Użyteczności w badaniu Prince 2011 uzyskano na podstawie wyników kwestionariusza HUI3 zastosowanego w populacji pacjentów z MIZS rozpoczynających leczenie etanerceptem. Pacjenci wypełniali kwestionariusz przed rozpoczęciem terapii etanerceptem, a następnie w 3., 15. i 27. miesiącu terapii. Wartości użyteczności stanu zdrowia w kolejnych punktach czasowych uzyskano na podstawie wyników wszystkich pacjentów poddanych leczeniu, bez względu na uzyskaną odpowiedź na zastosowane leczenie.

Ze względu na brak danych na temat zmiany wartości użyteczności pomiędzy momentami oceny przyjęto założenie, że od 1 do 3 miesiąca terapii użyteczność jest taka sama jak przed rozpoczęciem leczenia biologicznego a od 4 do 15 miesiąca terapii wartość użyteczności jest taka sama jak w 3 miesiącu terapii. Wartość QALY oszacowano na 0,65 uwzględniając czas trwania poszczególnych stanów zdrowia.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 53. Wyniki analizy podstawowej – wariant ceny Simponi (golimumab) bez RSS

Lek	Koszty leku [PLN]	Koszty podań [PLN]	Łączne koszty [PLN]	QALY	CUR [PLN /QALY]	Cena progowa* [PLN]
Golimumab	46 580,16	1 248,00	<b>47 828,16</b>	0,65	73 581,78	-
Adalimumab	42 914,44	2 711,43	<b>45 625,87</b>	0,65	70 193,65	3 261,16
Etanercept	35 144,12	9 805,61	<b>44 949,73</b>	0,65	69 153,43	3 211,47
Tocilizumab	31 617,13	6 778,57	<b>38 395,70</b>	0,65	59 070,31	2 729,84
<b>Analiza inkrementalna (golimumab vs komparator)</b>						
Adalimumab	3 665,72	-1 463,43	<b>2 202,29</b>	0	3 388,14	-
Etanercept	11 436,04	-8 557,61	<b>2 878,43</b>	0	4 428,35	-
Tocilizumab	14 963,03	-5 530,57	<b>9 432,46</b>	0	14 511,48	-

\*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)

Tabela 54. Wyniki analizy podstawowej – wariant ceny Simponi (golimumab) z RSS

Lek	Koszty leku [PLN]	Koszty podań [PLN]	Łączne koszty [PLN]	QALY	CUR [PLN /QALY]	Cena progowa* [PLN]
Golimumab						
Adalimumab						
Etanercept						
Tocilizumab						
<b>Analiza inkrementalna (golimumab vs komparator)</b>						
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)

W przypadku nieuwzględnienia RSS koszty całkowite rocznej terapii golimumabem wyniosą 47 828,16 PLN będą wyższe od kosztów rocznej terapii adalimumabem, etanerceptem i tocilizumabem o odpowiednio 2 202,29 PLN, 2 878,43 PLN i 9 432,46 PLN. W powyższym wariantcie współczynnik CUR dla golimumabu wyniósł 73 581,78 PLN/QALY i był wyższy od współczynników CUR dla adalimumabu, etanerceptu i tocilizumabu o odpowiednio 3 388,14 PLN/QALY, 4 428,35 PLN/QALY i 14 511,48 PLN/QALY. W tym wariantcie cena golimumabu została przyjęta na podstawie Obwieszczenia MZ, a ceny komparatorów obliczono na podstawie komunikatu DGL za kwiecień 2017 r. (ceny uwzględniające aktualnie funkcjonujące instrumenty podziału ryzyka dla komparatorów).

Analiza uwzględniająca zaproponowany RSS wykazała, iż koszty całkowite rocznej terapii golimumabem wyniosą

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z nieprzedstawieniem przez Wnioskodawcę w analizie klinicznej badań RCT wykazujących przewagę golimumabu nad adalimumabem, etanerceptem i tocilizumabem we wnioskowanym wskazaniu, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Mając na uwadze okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy Wnioskodawca przedstawił kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której iloraz kosztu i efektu wnioskowanej technologii nie jest wyższy od ilorazu kosztu i efektu technologii opcjonalnej. W praktyce analizy minimalizacji kosztów oznacza to oszacowanie ceny zbytu netto leku Simponi, dla której sumaryczne koszty leczenia zrównają się z sumarycznymi kosztami leczenia analizowanymi komparatorami.

Analiza progowa dla wariantu podstawowego wykazała, że koszty terapii golimumabem zrównają się z kosztami leczenia adalimumabem, etanerceptem i tocilizumabem dla ceny zbytu netto równej odpowiednio: 3 261,16 PLN, 3 211,47 PLN i 2 729,84 PLN.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości Wnioskodawca testował następujące parametry:

1. Oszacowanie dawek leków na podstawie rozkładu masy i wzrostu pacjentów z siatek IMiD;
2. Odsetek podań ambulatoryjnych GOL, ADA i ETA równy 50% i odsetek podań szpitalnych TOC równy 50%;
3. Etanercept w dawce 0,4 mg/kg m.c. stosowany u 100% pacjentów;
4. Ceny komparatorów z Obwieszczenia MZ;
5. Odsetek samodzielnych podań pacjentów leczonych golimumabem, adalimumabem i etanerceptem równy 100% oraz odsetek podań pacjentów przyjmujących tocilizumab w warunkach ambulatoryjnych równy 100%;
6. Wartości użyteczności na podstawie publikacji Prince 2010.

Ponadto w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono porównanie golimumabu ze średnim kosztem terapii lekami biologicznymi pacjenta z wielostawowym MIZS w programie lekowym.

#### Wyniki dla ceny Simponi z RSS


Analiza wrażliwości wskazuje, iż w przypadku uwzględnienia RSS, 


Tabela 55. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla wariantu ceny Simponi z RSS - jednoczynnikowa analiza wrażliwości

Scenariusz	Łączne koszty [PLN]				Koszt inkrementalny (golimumab vs komparator) [PLN]			Cena progowa Simponi* [PLN]		
	Golimumab	Adalimumab	Etanercept	Tocilizumab	Adalimumab	Etanercept	Tocilizumab	Adalimumab	Etanercept	Tocilizumab
Analiza podstawowa										
A1										
A2										
A3										
A4										
A5										
A6										
<b>Zmiana względem wyników analizy podstawowej [PLN]</b>										
A1										
A2										
A3										
A4										
A5										
A6										
<b>Zmiana % względem analizy podstawowej</b>										
A1										
A2										
A3										
A4										
A5										
A6										

\*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)



**Tabela 56. Wyniki analizy ilorazu kosztu i efektu dla wariantu ceny Simponi z RSS - jednoczynnikowa analiza wrażliwości**

Scenariusz	CUR [PLN /QALY]				Różnica CUR (golimumab vs komparator) [PLN/QALY]			Cena progowa Simponi* [PLN]		
	Golimumab	Adalimumab	Etanercept	Tocilizumab	Adalimumab	Etanercept	Tocilizumab	Adalimumab	Etanercept	Tocilizumab
Analiza podstawowa										
A1										
A2										
A3										
A4										
A5										
A6										
<b>Zmiana względem wyników analizy podstawowej [PLN]</b>										
A1										
A2										
A3										
A4										
A5										
A6										
<b>Zmiana % względem analizy podstawowej</b>										
A1										
A2										
A3										
A4										
A5										
A6										

\*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)

Wyniki dla ceny Simponi bez RSS

Analiza wrażliwości wykazała, iż w przypadku nieuwzględnienia RSS, terapia golimumabem pozostaje droższa od terapii adalimumabem, etanerceptem i tocilizumabem w trzech pierwszych wariantach analizy wrażliwości. Jednakże w przypadku uwzględnienia cen komparatorów z listy refundacyjnej (to samo źródło cen dla wszystkich leków) golimumab okazał się terapią tańszą od adalimumabu i tocilizumabu i terapią droższą od etanerceptu (wariant A4).

Spośród testowanych parametrów w ramach analizy wrażliwości największy wpływ na wyniki miała cena komparatorów. W przypadku zmiany ceny komparatorów z obliczonej na podstawie komunikatu DGL na cenę z listy refundacyjnej (to samo źródło cen dla wszystkich leków) nastąpiło zmniejszenie kosztów inkrementalnych oraz wzrost cen progowych. Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 57. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla wariantu ceny Simponi bez RSS - jednoczynnikowa analiza wrażliwości**

Scenariusz	Łączne koszty [PLN]				Koszt inkrementalny (golimumab vs komparator) [PLN]			Cena progowa Simponi [PLN]		
	Golimumab	Adalimumab	Etanercept	Tocilizumab	Adalimumab	Etanercept	Tocilizumab	Adalimumab	Etanercept	Tocilizumab
<b>Analiza podstawowa</b>	47 828,16	45 625,87	44 949,73	38 395,70	2 202,29	2 878,43	9 432,46	3 261,16	3 211,47	2 729,84
<b>A1</b>	47 828,16	45 616,30	44 696,72	38 088,71	2 211,86	3 131,44	9 739,45	3 260,46	3 192,88	2 707,28
<b>A2</b>	47 204,16	44 270,16	40 046,92	35 684,27	2 934,00	7 157,24	11 519,89	3 207,39	2 897,04	2 576,45
<b>A3</b>	47 828,16	45 625,87	45 989,83	38 395,70	2 202,29	1 838,33	9 432,46	3 261,16	3 287,91	2 729,84
<b>A4</b>	47 828,16	59 018,09	47 534,03	51 077,03	-11 189,93	294,13	-3 248,87	4 245,30	3 401,38	3 661,75
<b>A5</b>	46 580,16	42 914,44	35 144,1	32 972,84	3 665,72	11 436,0	13 607,32	3 153,62	2 582,61	2 423,05
<b>A6</b>	47 828,16	45 625,87	44 949,7	38 395,70	2 202,29	2 878,43	9 432,46	3 261,16	3 211,47	2 729,84
<b>Zmiana względem wyników analizy podstawowej [PLN]</b>										
<b>A1</b>	0,00	-9,57	-253,01	-306,99	9,57	253,01	306,99	-0,70	-18,59	-22,56
<b>A2</b>	-624,00	-1 355,71	-4 902,81	-2 711,43	731,71	4 278,81	2 087,43	-53,77	-314,43	-153,40
<b>A3</b>	0,00	0,00	1 040,10	0,00	0,00	-1 040,10	0,00	0,00	76,43	0,00
<b>A4</b>	0,00	13 392,22	2 584,30	12 681,33	-13 392,22	-2 584,30	-12 681,33	984,14	189,91	931,90
<b>A5</b>	-1 248,00	-2 711,43	-9 805,61	-5 422,86	1 463,43	8 557,61	4 174,86	-107,54	-628,87	-306,79
<b>A6</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Zmiana % względem analizy podstawowej</b>										
<b>A1</b>	0,00%	-0,02%	-0,56%	-0,80%	0,43%	8,79%	3,25%	-0,02%	-0,58%	-0,83%
<b>A2</b>	-1,30%	-2,97%	-10,91%	-7,06%	33,23%	148,65%	22,13%	-1,65%	-9,79%	-5,62%
<b>A3</b>	0,00%	0,00%	2,31%	0,00%	0,00%	-36,13%	0,00%	0,00%	2,38%	0,00%
<b>A4</b>	0,00%	29,35%	5,75%	33,03%	-608,10%	-89,78%	-134,44%	30,18%	5,91%	34,14%
<b>A5</b>	-2,61%	-5,94%	-21,81%	-14,12%	66,45%	297,30%	44,26%	-3,30%	-19,58%	-11,24%
<b>A6</b>	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%

Tabela 58. Wyniki analizy ilorazu kosztu i efektu dla wariantu ceny Simponi bez RSS - jednoczynnikowa analiza wrażliwości

Scenariusz	CUR [PLN /QALY]				Różnica CUR (golimumab vs komparator) [PLN /QALY]			Cena progowa Simponi [PLN]*		
	Golimumab	Adalimumab	Etanercept	Tocilizumab	Adalimumab	Etanercept	Tocilizumab	Adalimumab	Etanercept	Tocilizumab
<b>Analiza podstawowa</b>	73 581,78	70 193,65	69 153,43	59 070,31	3 388,14	4 428,35	14 511,48	3 261,16	3 211,47	2 729,84
<b>A1</b>	73 581,78	70 178,93	68 764,19	58 598,01	3 402,86	4 817,60	14 983,77	3 260,46	3 192,88	2 707,28
<b>A2</b>	72 621,78	68 107,93	61 610,65	54 898,88	4 513,85	11 011,13	17 722,90	3 207,39	2 897,04	2 576,45
<b>A3</b>	73 581,78	70 193,65	70 753,59	59 070,31	3 388,14	2 828,19	14 511,48	3 261,16	3 287,91	2 729,84
<b>A4</b>	73 581,78	90 797,06	73 129,28	78 580,05	-17 215,28	452,51	-4 998,26	4 245,30	3 401,38	3 661,75
<b>A5</b>	71 661,78	66 022,22	54 067,8	50 727,45	5 639,57	17 593,9	20 934,33	3 153,62	2 582,61	2 423,05
<b>A6</b>	78 729,48	75 104,31	73 991,3	63 202,80	3 625,17	4 738,16	15 526,68	3 261,16	3 211,47	2 729,84
<b>Zmiana względem wyników analizy podstawowej (PLN)</b>										
<b>A1</b>	0,00	-14,72	-389,24	-472,30	14,72	389,24	472,30	-0,70	-18,59	-22,56
<b>A2</b>	-960,00	-2 085,71	-7 542,78	-4 171,43	1 125,71	6 582,78	3 211,43	-53,77	-314,43	-153,40
<b>A3</b>	0,00	0,00	1 600,16	0,00	0,00	-1 600,16	0,00	0,00	76,43	0,00
<b>A4</b>	0,00	20 603,41	3 975,85	19 509,74	-20 603,41	-3 975,85	-19 509,74	984,14	189,91	931,90
<b>A5</b>	-1 920,00	-4 171,43	-15 085,5	-8 342,86	2 251,43	13 165,5	6 422,86	-107,54	-628,87	-306,79
<b>A6</b>	5 147,70	4 910,67	4 837,89	4 132,49	237,03	309,80	1 015,21	0,00	0,00	0,00
<b>Zmiana % względem analizy podstawowej</b>										
<b>A1</b>	0,00%	-0,02%	-0,56%	-0,80%	0,43%	8,79%	3,25%	-0,02%	-0,58%	-0,83%
<b>A2</b>	-1,30%	-2,97%	-10,91%	-7,06%	33,23%	148,65%	22,13%	-1,65%	-9,79%	-5,62%
<b>A3</b>	0,00%	0,00%	2,31%	0,00%	0,00%	-36,13%	0,00%	0,00%	2,38%	0,00%
<b>A4</b>	0,00%	29,35%	5,75%	33,03%	-608,10%	-89,78%	-134,44%	30,18%	5,91%	34,14%
<b>A5</b>	-2,61%	-5,94%	-21,81%	-14,12%	66,45%	297,30%	44,26%	-3,30%	-19,58%	-11,24%
<b>A6</b>	7,00%	7,00%	7,00%	7,00%	7,00%	7,00%	7,00%	0,00%	0,00%	0,00%

\*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).

#### Porównania ze średnim kosztem terapii

Ponadto w ramach analizy wrażliwości Wnioskodawca wykonał porównanie golimumabu z średnim kosztem terapii lekami biologicznymi pacjenta z wielostawowym MIZS w programie lekowym (dla pierwszych czterech wariantów analizy). Średni koszt rocznej terapii lekami biologicznymi pacjenta z wielostawowym MIZS w analizowanym programie oszacowano uwzględniając odsetki pacjentów leczonych adalimumabem, etanerceptem oraz tocilizumabem we wnioskowanym programie lekowym. Odsetki pacjentów leczonych poszczególnymi lekami w programie oszacowano na podstawie danych z uchwały Rady

NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 (Uchwała Rady NFZ Nr 4/2017/III). W uchwale raportowane są liczby pacjentów leczonych poszczególnymi lekami w programie lekowym B.33 (RZS i MIZS). Założono, iż proporcje pacjentów leczonych ADA, ETA i TOC w PL B.33 (RZS i MIZS) odpowiadają proporcjom pacjentów leczonych wymienionymi lekami w analizowanym wskazaniu, a zatem adalimumabem leczonych jest 34,6%, etanerceptem 37,8%, a tocilizumabem 27,6% chorych z wielostawowym MIZS.

W wariantcie nieuwzględniającym RSS, koszt terapii golimumabem okazał się wyższy od średniego kosztu terapii lekami biologicznymi pacjentów z wielostawowym MIZS w programie. Wyniki takie uzyskano w ramach analizy podstawowej jak również trzech scenariuszy analizy wrażliwości. Jednakże w czwartym wariantcie analizy wrażliwości uwzględniającym ceny ADA, ETA i TOC z listy refundacyjnej (to samo źródło cen dla wszystkich leków) całkowity koszt terapii golimumabem był niższy o 4 657,22 PLN, a współczynnik CUR był niższy o 7 164,96 PLN/QALY, od wartości dla średniego ważonego kosztu terapii lekami biologicznymi.

W wariantcie uwzględniającym zaproponowany RSS, koszt terapii golimumabem okazał się niższy od średniego kosztu terapii lekami biologicznymi pacjentów z wielostawowym MIZS w programie. Wyniki takie uzyskano w ramach analizy podstawowej jak również trzech scenariuszy analizy wrażliwości.

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 59. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ze średnim kosztem terapii – wariant dla ceny Simponi bez RSS**

Scenariusz	Golimumab				Średni koszt terapii*				Koszty inkrementalne			
	Koszty leku [PLN]	Koszty podań [PLN]	Łączne koszty [PLN]	CUR [PLN /QALY]	Koszty leku [PLN]	Koszty podań [PLN]	Łączne koszty [PLN]	CUR [PLN /QALY]	Koszty leku [PLN]	Koszty podań [PLN]	Łączne koszty [PLN]	CUR [PLN /QALY]
<b>Analiza podstawowa</b>	46 580,16	1 248,00	47 828,16	73 581,78	36 859,20	6 515,56	43 374,76	66 730,40	9 720,96	-5 267,56	4 453,40	6 851,38
<b>A1</b>	46 580,16	1 248,00	47 828,16	73 581,78	36 675,53	6 515,56	43 191,09	66 447,82	9 904,63	-5 267,56	4 637,07	7 133,96
<b>A2</b>	46 580,16	624,00	47 204,16	72 621,78	36 859,20	3 444,87	40 304,07	62 006,26	9 720,96	-2 820,87	6 900,09	10 615,52
<b>A3</b>	46 580,16	1 248,00	47 828,16	73 581,78	36 859,20	6 908,72	43 767,92	67 335,26	9 720,96	-5 660,72	4 060,24	6 246,52
<b>A4</b>	46 580,16	1 248,00	47 828,16	73 581,78	45 969,82	6 515,56	52 485,38	80 746,74	610,34	-5 267,56	-4 657,2	-7 164,96
<b>Zmiana względem wyników analizy podstawowej [PLN]</b>												
<b>A1</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	-183,68	0,00	-183,68	-282,58	183,68	0,00	183,68	282,58
<b>A2</b>	0,00	-624,00	-624,00	-960,00	0,00	-3 070,69	-3 070,69	-4 724,14	0,00	2 446,69	2 446,69	3 764,14
<b>A3</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	393,16	393,16	604,86	0,00	-393,16	-393,16	-604,86
<b>A4</b>	0,00	0,00	0,00	0,00	9 110,62	0,00	9 110,62	14 016,34	-9 110,6	0,00	-9 110,6	-14 016,34
<b>Zmiana % względem analizy podstawowej</b>												
<b>A1</b>	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	-0,50%	0,00%	-0,42%	-0,42%	1,89%	0,00%	4,12%	4,12%
<b>A2</b>	0,00%	-50,00%	-1,30%	-1,30%	0,00%	-47,13%	-7,08%	-7,08%	0,00%	0,00%	54,94%	54,94%
<b>A3</b>	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	6,03%	0,91%	0,91%	0,00%	0,00%	-8,83%	-8,83%
<b>A4</b>	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	24,72%	0,00%	21,00%	21,00%	-93,72%	0,00%	-204,58%	-204,58%

\*średni roczny koszt terapii lekami biologicznymi pacjentów z wielostawowym MIZS w ramach programu ważony udziałem ADA, ETA i TOC w populacji leczonych w programie B.33 w 2016 r.

**Tabela 60. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania ze średnim kosztem terapii – wariant dla ceny Simponi® z RSS**

Scenariusz	Golimumab				Średni koszt terapii*				Koszty inkrementalne			
	Koszty leku [PLN]	Koszty podań [PLN]	Łączne koszty [PLN]	CUR [PLN /QALY]	Koszty leku [PLN]	Koszty podań [PLN]	Łączne koszty [PLN]	CUR [PLN /QALY]	Koszty leku [PLN]	Koszty podań [PLN]	Łączne koszty [PLN]	CUR [PLN /QALY]
Analiza podstawowa												
A1												
A2												
A3												
A4												
<b>Zmiana względem wyników analizy podstawowej (PLN)</b>												
A1												
A2												
A3												
A4												
<b>Zmiana % względem analizy podstawowej</b>												
A1												
A2												
A3												
A4												

\*średni roczny koszt terapii lekami biologicznymi pacjentów z wielostawowym MIZS w ramach programu ważony udziałem ADA, ETA i TOC w populacji leczonych w programie B.33 w 2016

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 61. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Dawkowanie i sposób podawania preparatu Simponi (golimumab) są zgodne z aktualną ChPL.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA). Dodatkowo Wnioskodawca przeprowadził analizę ilorazu kosztu i efektu porównywanych technologii.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego - podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Nie odnaleziono dowodów pochodzących z randomizowanych badań klinicznych, wskazujących na przewagę w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa golimumabu w porównaniu z komparatorami. W AKL Wnioskodawcy przedstawiono wyniki randomizowanego badania typu withdrawal trial dotyczącego oceny skuteczności i bezpieczeństwa golimumabu w MIZS o przebiegu wielostawowym bez objawów systemowych w porównaniu z placebo (GO-KIDS). Ponadto Wnioskodawca przedstawił również trzy randomizowane badania kliniczne typu withdrawal trial dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa komparatorów w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów o przebiegu wielostawowym bez objawów systemowych w porównaniu z placebo. Wnioskodawca nie wykonał analizy pośredniej ze względu na dużą heterogeniczność badań.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie ekonomicznej przyjęto horyzont czasowy równy 1 rok ze względu na liczne kryteria wykluczenia pacjentów z programu oraz możliwość ponownego włączenia pacjentów do programu. Wnioskodawca podkreślił, że średni czas terapii lekami biologicznymi pacjentów z MIZS jest trudny do ustalenia.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Ze względu na przyjęcie 12-miesięcznego horyzontu analizy nie dyskontowano ani kosztów, ani efektów zdrowotnych leczenia.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	NIE	Pomimo nieprzeprowadzenia przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, w oszacowaniach Wnioskodawcy wykorzystano tą samą wartość użyteczności stanów zdrowia dla porównywanych terapii. Tym samym nie jest to parametr różnicujący i nie wpływa na wnioskowanie z analizy. Wnioskodawca w ramach poszukiwania wartości użyteczności odnalazł raport HTA dla leków: abatacept, adalimumab, etanercept i tocilizumab w MIZS (Shepherd 2016). Ostatecznie do oszacowania efektu zdrowotnego u pacjentów z MIZS leczonych lekami biologicznymi wykorzystano wartości użyteczności przedstawione w publikacji Prince 2011. Użyteczności w badaniu Prince 2011 uzyskano na podstawie wyników kwestionariusza HUI3 zastosowanego w populacji pacjentów z MIZS rozpoczynających leczenie etanerceptem.



Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Wnioskodawca wyjaśnił, iż w publikacji Shepherd 2016 przedstawiono szczegółową metodykę systematycznego wyszukiwania 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. Przyjęte wartości nie wpływają różnicująco na wyniki analizy.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

#### **Ograniczenia analizy ekonomicznej według Wnioskodawcy:**

- „Pewnym ograniczeniem analizy jest przyjęcie rocznego horyzontu czasowego. MIZS jest chorobą przewlekłą i leczenie najczęściej kontynuuje się dłużej niż 12 miesięcy. Przyjęcie takiego horyzontu czasowego wynika z charakteru niniejszej analizy (analiza minimalizacji kosztów) oraz stałości kosztów analizowanych terapii w czasie, a także braku danych o średnim czasie leczenia lekami biologicznymi pacjentów z MIZS.
- Ograniczeniem analizy jest również sposób szacowania średnich dawek ADA, ETA i TOC. Dawkowanie powyższych leków zależy od powierzchni/masy ciała pacjenta. W MIZS długotrwały proces chorobowy może prowadzić do zaburzeń rozwojowych i zahamowania wzrostu. Ze względu na brak danych antropometrycznych dla pacjentów z wielostawowym MIZS rozkład masy ciała i wzrostu pacjentów z populacji docelowej przyjęto na podstawie danych z siatek centylowych, co może zawyżyć oszacowane dawki. Jednakże analiza przeprowadzona przez Umławską i wsp. wykazała, że dzieci z MIZS tylko nieznacznie ustępują wysokością i masą ciała swoim zdrowym rówieśnikom (Umławska 2008).
- Dodatkowym ograniczeniem przy szacowaniu średniej dawki ADA, ETA i TOC jest przyjęcie rozkładu wieku pacjentów z MIZS na podstawie danych NFZ, z których można obliczyć wyłącznie udziały poszczególnych grup wiekowych w programie, a nie udziały poszczególnych roczników. Ze względu na powyższe założono, że w ramach jednej grupy wiekowej poszczególne roczniki mają taki sam udział.”

### **5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy**

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy jest ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Simponi (golimumab) w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) u dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg, w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)” Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA) oraz dodatkowo analizę ilorazu kosztu i efektu porównywanych technologii.

#### **Ocena wyboru techniki analitycznej**

Zgodnie z aktualnymi Wytycznymi AOTMiT analizę minimalizacji kosztów należy przeprowadzić:

- „W przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie są istotne klinicznie” oraz
- „jeśli istniejące dowody naukowe potwierdzają, że wyniki zdrowotne (efektywność porównywanych technologii medycznych) są terapeutycznie równorzędne”.

Wnioskodawca wybrał analizę minimalizacji kosztów, jako technikę analityczną uzasadniając wybór wynikami badań przedstawionymi w analizie klinicznej, wskazującymi na równoważność golimumabu w porównaniu z adalimumabem, tocilizumabem i etanerceptem w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa. Jednakże w ocenie analityków należy mieć na uwadze ograniczenia dot. analizy klinicznej – patrz rozdział 4.1.4 Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy.

#### **Wybór komparatorów**

Wybór komparatorów dokonany przez Wnioskodawcę należy uznać za zasadny, jako komparatory wybrano adalimumab, tocilizumab i etanercept, refundowane obecnie w ramach programu lekowego B.33.

„Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”. Uzasadnienie wyboru komparatorów znajduje się w rozdziale 3.6.

#### Wartości użyteczności

Do oszacowanie efektu zdrowotnego u pacjentów z MIZS leczonych lekami biologicznymi wykorzystano wartości użyteczności przedstawione w publikacji Prince 2011. Użyteczności w badaniu Prince 2011 uzyskano na podstawie wyników kwestionariusza HUI3 zastosowanego w populacji pacjentów z MIZS rozpoczynających leczenie etanerceptem. Pacjenci wypełniali kwestionariusz przed rozpoczęciem terapii etanerceptem, a następnie w 3., 15. i 27. miesiącu terapii. Warto podkreślić, że wartości użyteczności stanu zdrowia w kolejnych punktach czasowych uzyskano na podstawie wyników wszystkich pacjentów poddanych leczeniu, bez względu na uzyskaną odpowiedź na zastosowane leczenie. Użyteczność w momencie rozpoczęcia terapii można uznać za reprezentatywną dla pacjentów rozpoczynających leczenie biologiczne. Ze względu na brak danych na temat zmiany wartości użyteczności pomiędzy momentami oceny przyjęto założenie, że od 1 do 3 miesiąca terapii użyteczność jest taka sama jak przed rozpoczęciem leczenia biologicznego a od 4 do 15 miesiąca terapii wartość użyteczności jest taka sama jak w 3 miesiącu terapii. Wartość QALY oszacowano na 0,65 uwzględniając czas trwania poszczególnych stanów zdrowia.

#### Koszty

Wnioskodawca uwzględnił następujące koszty bezpośrednie medyczne:

- koszty leków biologicznych,
- koszty podania leków,

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty różnicujące oceniane technologie medyczne. Tym samym nie uwzględniono kosztów nieróżnicujących takich jak:

- kosztu kwalifikacji pacjenta do leczenia biologicznego w programie,
- kosztów monitorowania i oceny skuteczności leczenia w programie,
- kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych, kosztów metotreksatu oraz jego podania (lub w przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu innych wymienionych w programie leków modyfikujących przebieg choroby/immunosupresyjnych w obowiązującej dawce)

Nieuwzględnienie ww. kosztów nie wpływa na wyniki analizy, gdyż nie są to koszty różnicujące oceniane terapie.

Przy szacowaniu kosztów stosowania komparatorów, których sposób dawkowania jest zależny od masy ciała pacjentów, założono brak możliwości wystąpienia strat związanych z różnicą między zawartością substancji czynnej w opakowaniu leku, a dawką stosowaną przez pacjenta. Może to prowadzić do niedoszacowania kosztów komparatorów, a tym samym do niedoszacowania kosztów inkrementalnych w analizie. Założenie o braku uwzględnienia strat leków, których dawkowanie zależy od masy ciała, jest założeniem konserwatywnym.

#### Horyzont

W analizie Wnioskodawcy przyjęto jednoroczny horyzont. Wnioskodawca uzasadnił taki wybór brakiem możliwości wyznaczenia średniego czasu terapii lekami biologicznymi pacjentów z MIZS.

### **5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu**

#### Skuteczność kliniczna

Brak jest badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną interwencję z technologiami alternatywnymi, co przekłada się na obniżenie jakości oszacowań w analizie ekonomicznej.

W toku przeglądu systematycznego analizy skuteczności i bezpieczeństwa golimumabu w populacji chorych z MIZS nie odnaleziono badania bezpośrednio porównującego golimumabu z komparatorami. Odnaleziono badanie porównujące golimumabu z placebo (GO-KIDS). Ponadto Wnioskodawca przedstawił wyniki z trzech badań RCT dla komparatorów: adalimumabu (Lovell 2008a), etanerceptu (Lovell 2000) i tocilizumabu (CHERISH) z placebo, jednakże ze względu na zidentyfikowaną heterogeniczność nie przeprowadzono porównania pośredniego ilościowego skuteczności analizowanych technologii medycznych, a jedynie porównanie jakościowe. Wyniki takiego porównania (zestawienia) golimumabu z komparatorami charakteryzują się niepewnością. Ponadto przedstawione porównanie nie daje bezpośredniego obrazu stosunku efektu do ryzyka golimumabu względem komparatorów. Ograniczenia porównania golimumabu z komparatorami przedstawiono w rozdziale 4.1.6. „Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy”.

W ramach analizy skuteczności golimumabu w porównaniu z placebo, jako I rzędowy punkt końcowy oceniano: brak zaostrzenia choroby. W przypadku badania GO-KIDS nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie (IS) między grupą z kontynuacją leczenia aktywne (grupa golimumabu) a grupą z odstawieniem leczenia aktywnego (grupa placebo) dla pierwszorzędnego punktu końcowego oraz drugorzędowych punktów końcowych – odpowiedź na leczenie wg kryterium ACR Pedi 30, 50, 70, 90; odsetek pacjentów z remisją MIZS. Ponadto w przypadku punktów końcowych ACR Pedi 30, 50 wyższe odsetki pacjentów z odpowiedzią na leczenie uzyskano w grupie placebo. Dla porównania w przypadku uwzględnionych w analizie klinicznej technologii alternatywnych dla większości z ww. punktów końcowych uzyskane wyniki były korzystniejsze względem placebo (np. dla pierwszorzędnego punktu końcowego – odsetek pacjentów z zaostrzeniem MIZS w fazie II uzyskano IS przewagę golimumabu, adalimumabu oraz etanerceptu nad placebo). Należy mieć na uwadze, że obserwowane różnice w efektywności klinicznej porównywanych terapii mogą wynikać z odmiennego projektu badań. W każdym z badań w przypadku zaostrzenia choroby u pacjentów stosujących placebo w fazie randomizowanej była możliwość ponownego włączenia terapii lekiem biologicznym. Jednakże w badaniu GO-KIDS w przypadku takich pacjentów wznowienie podawania golimumabu odbywało się w ramach fazy randomizowanej.

Zestawione dane dla golimumabu w porównaniu z komparatorami wykazały, że badane leki, o ile były stosowane w leczeniu skojarzonym z MTX, charakteryzowały się podobną częstością odpowiedzi według kryterium JIA ACR30, na poziomie ok. 90% (dokładnie 89 – 94%).

Mając na uwadze, że w przypadku okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, efekt zdrowotny wnioskowanej technologii i technologii opcjonalnej jest taki sam, jedynymi wartościami różnicującymi iloraz kosztu i efektu są koszty wnioskowanej technologii i technologii opcjonalnych, dlatego też Wnioskodawca przeprowadził analizę ilorazu kosztu i efektu porównywanych technologii.

Jednym z ograniczeń analizy jest fakt, iż według ChPL golimumab należy podawać dzieciom o masie ciała powyżej 40 kg w dawce 50 mg na dawkę, podczas gdy w badaniu dawka była zależna od powierzchni ciała pacjenta a 50 mg było dawką maksymalną.

Kolejnym ograniczeniem analizy jest fakt, iż, Wnioskodawca założył, że 19,8% pacjentów będzie przyjmowała etanercept raz w tygodniu na podstawie publikacji Prince 2011. Brak jest danych na temat stosowania schematów dawkowania etanerceptu w Polsce. Przy założeniu, że [redacted] pacjentów stosuje schemat dawkowania raz w tygodniu koszty łączne etanerceptu i golimumabu zrównują się, w wariancie analizy z uwzględnieniem zaproponowanego mechanizmu podziału ryzyka.

Również przyjęcie scenariusza A2 analizy wrażliwości, w którym założono odsetek podań ambulatoryjnych golimumabu, adalimumabu i etanerceptu równy 50%, a odsetek podań szpitalnych tocilizumabu równy 50%, prowadzi do zmiany wnioskowania względem analizy podstawowej.

Ponadto na stronie EMA (European Medicines Agency) odnaleziono informację, iż obok produktu leczniczego Humira, zarejestrowane są cztery preparaty, których substancją czynną jest adalimumab (tj. Amgevita, Cyltezo, Imraldi, Solymbic; wszystkie zarejestrowane w 2017 r.). W przypadku włączenia na listę leków refundowanych ww. odpowiedników, koszty adalimumabu mogą ulec zmniejszeniu, wpływając tym samym na wyniki inkrementalne analizy dla porównania adalimumabu z golimumabem. Także Wnioskodawca, w analizie racjonalizacyjnej (rozdz. 7. „Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę”), wykorzystał oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników dla leku Humira.

W celu ustalenia kosztu adalimumabu Wnioskodawca wykorzystał sposób dawkowanie zawarty w ChPL Humira aktualnym na dzień złożenia wniosku refundacyjnego (oszacowana średnia dawka adalimumabu w jednej dawce wyniosła 39,6 mg). W dniu 08.12.2017 r. została wprowadzona zmiana w sposobie dawkowanie preparatu Humira. Zgodnie z dokumentem EPAR 2017, u pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, o masie ciała powyżej 30 kg, stosuje się dawkę adalimumabu wynoszącą 40 mg co drugi tydzień. Oznacza to zwiększenie zużycia adalimumabu i tym samym kosztów, związanych z leczeniem pacjentów we wnioskowanym wskazaniu o około 1% (wzrost stosowanej dawki pojedynczej z 39,6 mg do 40,0 mg). Niewielki wzrost, o 1%, zużycia adalimumabu wpływa w niewielkim stopniu na zmianę wyniku inkrementalnego analizy ekonomicznej.

#### Koszty leków

Wnioskodawca w analizach 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.

### Analiza Wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano 6 scenariuszy wpływających na wynik końcowy analizy. Ponadto w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono porównanie golimumabu ze średnim kosztem terapii lekami biologicznymi pacjenta z wielostawowym MIZS w programie lekowym.

Wnioskodawca w ramach uzupełnień wymagań minimalnych przedstawił dwa dodatkowe scenariusze analizy wrażliwości: A5 - 100% pacjentów leczonych golimumabem, adalimumabem i etanerceptem przyjmuje lek samodzielnie oraz 100% pacjentów przyjmuje tocilizumab w warunkach ambulatoryjnych oraz A6 - wartości użyteczności obliczone na podstawie publikacji Prince 2010. Jednakże Wnioskodawca nie dostarczył zaktualizowanego modelu z nowymi wariantami, co uniemożliwiło weryfikację poprawności danych i związanych z nimi założeń.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

W ramach walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych bazach danych. W toku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono analiz ekonomicznych dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji przyjęto cenę leku etanercept zgodnie z aktualnym na dzień opublikowania AWA komunikatem DGL z 23 maja 2018 r. Komunikat DGL posłużył do oszacowania rzeczywistego kosztu etanerceptu (cenę 1 mg wyznaczono w oparciu o średni, ważony liczbą zrefundowanych opak., koszt poniesiony na refundację preparatów zawierających etanercept).

Przy założeniu ceny leku etanercept zgodnie z aktualnym komunikatem DGL z 23 maja 2018 r. (za luty 2018 r.) koszt 1 mg etanerceptu wynosi 11,90 PLN (koszt etanerceptu zaimplementowany w analizie podstawowej Wnioskodawcy wyniósł 14,66 PLN za 1 mg). Koszty adalimumabu oraz tocilizumabu pozostały na takim samym poziomie w porównaniu z kosztami ww. leków uwzględnionymi w analizach Wnioskodawcy. Z tego względu uznano, iż zasadne będzie przeprowadzenie obliczeń własnych, z których wynika, że koszty całkowite rocznej terapii golimumabem będą wyższe od kosztów terapii z zastosowaniem tocilizumabu i etanerceptu, natomiast pozostaną niższe od kosztów terapii adalimumabem. Reszta założeń Wnioskodawcy pozostały bez zmian. Obliczenia wykonano w modelu ekonomicznym przekazanym przez Wnioskodawcę.

Jednocześnie należy zwrócić uwagę na fakt, iż wg danych DGL koszt etanerceptu uległ obniżeniu wyłącznie w przypadku opak. zawierającego 50 mg substancji czynnej, które jest stosowane u dzieci z MIZS o wadze ciała powyżej 62,5 kg przyjmujących etanercept raz w tyg. (zgodnie z ChPL Enbrel) oraz przez dorosłych pacjentów leczonych w ramach programów lekowych na ŁZS, RZS, ZZSK oraz łuszczycę plackowatą [Obwieszczenie MZ na 1 maja 2018 r.]. Natomiast koszt etanerceptu z perspektywy NFZ wg aktualnego Komunikatu DGL za luty 2018 r. dla opakowania zawierającego 10 mg oraz 25 mg etanerceptu w fiolece, które najprawdopodobniej jest stosowane u dzieci przyjmujących etanercept dwa razy w tygodniu z przerwami co 3 – 4 dni, nie zmienił się względem wartości przyjętych w analizie podstawowej Wnioskodawcy i wynosi ok. 15,70 PLN za mg.

Tym samym obniżenie kosztu etanerceptu nie jest proporcjonalne dla wszystkich dostępnych wielkości opakowań leków zawierających etanercept. W związku z tym należy z ostrożnością interpretować oszacowania kosztów etanerceptu ze względu na brak danych na temat: schematów podawania etanerceptu (dwa razy w tyg. vs jeden raz w tyg.) w Polsce oraz wielkości opak. stosowanych w praktyce do przygotowania dawki leku dla pacjentów pediatrycznych. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki obliczeń własnych Agencji.

**Tabela 62. Wyniki analizy podstawowej – wariant ceny Simponi (golimumab) z RSS. Obliczenia własne Agencji**

Lek	Koszty leku [PLN]	Koszty podań [PLN]	Łączne koszty [PLN]	QALY	CUR [PLN /QALY]	Cena progowa [PLN]
Golimumab						
Etanercept						
Koszty inkrementalne						



**Tabela 63. Wyniki analizy podstawowej – wariant ceny Simponi (golimumab) bez RSS. Obliczenia własne Agencji**

Lek	Koszty leku [PLN]	Koszty podań [PLN]	Łączne koszty [PLN]	QALY	CUR [PLN/QALY]	Cena progowa [PLN]
Golimumab	46 580,16	1 248,00	47 828,16	0,65	73 581,78	2 725,45
Etanercept	28 530,38	9 805,61	38 335,99	0,65	58 978,44	
Koszty inkrementalne	18 049,78	-8 557,61	9 492,17	0	14 603,34	

Analiza uwzględniająca zaproponowany RSS wykazała, [REDAKTOWANE]

Analiza nieuwzględniająca zaproponowany RSS wykazała, iż koszty całkowite rocznej terapii golimumabem wyniosą 47 828,16 PLN i będą wyższe od kosztów terapii z zastosowaniem etanerceptu o 9 492,17 PLN. W powyższym wariantcie współczynnik CUR dla golimumabu wyniósł 73 581,78 PLN/QALY i był wyższy od współczynnika CUR dla etanerceptu o 14 603,34 PLN/QALY.

## 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy jest ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Simponi (golimumab), w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) u dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg, w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”. Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA) oraz dodatkowo analizę ilorazu kosztu i efektu porównywanych technologii.

Wybór komparatorów dokonany przez Wnioskodawcę należy uznać za zasadny, jako komparator wybrano adalimumab, tocilizumab i entercept. Adalimumab, etanercept oraz tocilizumab są refundowane w ramach programu lekowego B.33. „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”. W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej golimumab byłby technologią stosowaną w tej samej linii leczenia oraz w tym samym programie lekowym.

Wnioskodawca wybrał analizę minimalizacji kosztów, jako technikę analityczną uzasadniając wybór wynikami badań przedstawionymi w analizie klinicznej, wskazującymi na równoważność golimumabu w porównaniu z adalimumabem, tocilizumabem i etanerceptem w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa. Jednakże w ocenie analityków należy mieć na uwadze ograniczenia dot. analizy klinicznej – patrz rozdział 4.1.4 Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy.

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty różnicujące oceniane technologie medyczne: koszty leków biologicznych oraz koszty podania leków. Tym samym nie uwzględniono kosztów nieróżnicujących takich jak: kosztu kwalifikacji pacjenta do leczenia biologicznego w programie, kosztów monitorowania i oceny skuteczności leczenia w programie, kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych, kosztów metotreksatu oraz jego podania (lub w przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu innych wymienionych w programie leków modyfikujących przebieg choroby/immunosupresyjnych w obowiązującej dawce).

Jednym z ograniczeń analizy jest fakt, iż według ChPL golimumab należy podawać dzieciom o masie ciała powyżej 40 kg w dawce 50 mg na dawkę, podczas gdy w badaniu dawka była zależna od powierzchni ciała pacjenta a 50 mg było dawką maksymalną.

Wnioskodawca założył, że 19,8% pacjentów będzie przyjmowała etanercept raz w tygodniu na podstawie publikacji Prince 2009. Brak jest danych na temat stosowania schematów dawkowania etanerceptu w Polsce. Przy założeniu, że [REDAKTOWANE] pacjentów stosuje schemat dawkowania raz w tygodniu koszty łączne etanerceptu i golimumabu zrównują się.

Również przyjęcie scenariusza A2 analizy wrażliwości, w którym założono odsetek podań ambulatoryjnych golimumabu, adalimumabu i etanerceptu równy 50%, a odsetek podań szpitalnych tocilizumabu równy 50%, prowadzi do zmiany wnioskowania względem analizy podstawowej.

Ponadto na stronie EMA (European Medicines Agency) odnaleziono informację, iż obok produktu leczniczego Humira, zarejestrowane są cztery preparaty, których substancją czynną jest adalimumab (tj. Amgevita, Cyltezo,

Imraldi, Solymbic; wszystkie zarejestrowane w 2017 r.). Także Wnioskodawca, w analizie racjonalizacyjnej (rozdz. 7. „Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę”), wykorzystał oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników dla leku Humira. W przypadku włączenia na listę leków refundowanych ww. odpowiedników, koszty adalimumabu mogą ulec zmniejszeniu, wpływając tym samym na wyniki inkrementalne analizy dla porównania adalimumabu z golimumabem.


W celu ustalenia kosztu adalimumabu Wnioskodawca wykorzystał sposób dawkowanie zawarty w ChPL Humira aktualnym na dzień złożenia wniosku refundacyjnego (oszacowana średnia dawka adalimumabu w jednej dawce wyniosła 39,6 mg). W dniu 08.12.2017 r. została wprowadzona zmiana w sposobie dawkowanie preparatu Humira. Zgodnie z dokumentem EPAR 2017, u pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, o masie ciała powyżej 30 kg, stosuje się dawkę adalimumabu wynoszącą 40 mg co drugi tydzień. Oznacza to zwiększenie zużycia adalimumabu i tym samym kosztów, związanych z leczeniem pacjentów we wnioskowanym wskazaniu o około 1% (wzrost stosowanej dawki pojedynczej z 39,6 mg do 40,0 mg). Niewielki wzrost, o 1%, zużyci adalimumabu wpływa w niewielkim stopniu na zmianę wyniku inkrementalnego analizy ekonomicznej.

Wnioskodawca w analizach 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. Przy założeniu ceny leku etanercept zgodnie z aktualnym komunikatem DGL z 23 maja 2018 koszt 1 mg etanerceptu wynosi 11,90 PLN (koszt etanerceptu zaimplementowany w analizie podstawowej Wnioskodawcy wyniósł 14,66 PLN za 1 mg). Koszty adalimumabu oraz tocilizumabu pozostały na takim samym poziomie w porównaniu z kosztami ww. leków uwzględnionymi w analizach Wnioskodawcy. Z tego względu uznano, iż zasadne będzie przeprowadzenie obliczeń własnych z których wynika, że koszty całkowite rocznej terapii golimumabem będą wyższe od kosztów terapii z zastosowaniem tocilizumabu i etanerceptu, natomiast pozostaną niższe od kosztów terapii adalimumabem. Patrz rozdział 5.3.4 Obliczenia własne Agencji.

Przy szacowaniu kosztów stosowania komparatorów, których sposób dawkowania jest zależny od masy ciała pacjentów, założono brak możliwości wystąpienia strat związanych z różnicą między zawartością substancji czynnej w opakowaniu leku, a dawką stosowaną przez pacjenta. Może to prowadzić do niedoszacowania kosztów komparatorów, a tym samym do niedoszacowania kosztów inkrementalnych w analizie. Założenie o braku uwzględnienia strat leków, których dawkowanie zależy od masy ciała, jest założeniem konserwatywnym.

W przypadku nieuwzględnienia RSS koszty całkowite rocznej terapii golimumabem wyniosą 47 828,16 PLN i będą wyższe od kosztów rocznej terapii adalimumabem, etanerceptem i tocilizumabem o odpowiednio 2 202,29 PLN, 2 878,43 PLN i 9 432,46 PLN. W powyższym wariancie współczynnik CUR dla golimumabu wyniósł 73 581,78 PLN/QALY i był wyższy od współczynników CUR dla adalimumabu, etanerceptu i tocilizumabu o odpowiednio 3 388,14 PLN/QALY, 4 428,35 PLN/QALY i 14 511,48 PLN/QALY. W tym wariancie analizy cena golimumabu została przyjęta na podstawie Obwieszczenia MZ, a ceny komparatorów obliczono na podstawie Komunikatu DGL za kwiecień 2017 r. (ceny uwzględniające aktualnie funkcjonujące instrumenty podziału ryzyka dla komparatorów).

Analiza uwzględniająca zaproponowany RSS wykazała, iż koszty całkowite rocznej terapii golimumabem wyniosą





## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym Wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

##### Cel analizy według Wnioskodawcy

„Celem analizy jest oszacowanie obciążeń budżetowych płatnika publicznego związanych z refundacją preparatu Simponi® (golimumab) w ramach programu lekowego w leczeniu dzieci o masie ciała powyżej 40 kg z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (MIZS), u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie metotreksatem (PL B.33). Analizę kosztów terapii golimumabem przeprowadzono na tle kosztów terapii lekami finansowanymi w ramach aktualnego programu lekowego leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym — adalimumabem, etanerceptem i tocilizumabem.”

##### Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Mając na uwadze wnioskowany sposób finansowania leku (w ramach programu lekowego), świadczeniobiorca nie uczestniczy w uwzględnionych kosztach, tym samym perspektywa NFZ jest tożsama z perspektywą wspólną.

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (lata 2018-2019).

##### Scenariusze

###### Scenariusz istniejący

W scenariuszu tym założono brak refundacji produktu leczniczego Simponi (golimumab) w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. Pacjenci z MIZS leczeni są, w ramach programu lekowego B.33 „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” jednym z obecnie refundowanych leków: adalimumabem, etanerceptem lub tocilizumabem.

Odsetek pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi w ramach programu lekowego Wnioskodawca oszacował na podstawie danych z uchwały Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 roku. Przedstawione wartości dotyczące liczby pacjentów leczonych w ramach obowiązującego programu lekowego (leczenie RZS i MIZS) posłużyły do wyznaczenia odsetków pacjentów leczonych poszczególnymi lekami na MIZS. Założono, że stosunek pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi jest jednakowy dla pacjentów leczonych w ramach programu lekowego na MIZS i RZS. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 64. Odsetek pacjentów z MIZS leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi – scenariusz istniejący**

Leki w programie lekowym - scenariusz istniejący	Liczba osób objętych programem	Odsetek pacjentów z MIZS	Źródło
Adalimumab	1301	34,6%	Uchwała Rady NFZ w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016
Etanercept	1423	37,8%	
Tocilizumab	1038	27,6%	

###### Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym założono refundację preparatu Simponi (golimumab) w leczeniu MIZS, w ramach programu lekowego, w istniejącej grupie limitowej (1050.4 blokery TNF — golimumab).

Założono, iż w pierwszym roku analizy 15% pacjentów, natomiast w drugim roku analizy 25% pacjentów z populacji docelowej leczonych będzie golimumabem. W scenariuszu tym golimumab proporcjonalnie przejmie udziały każdego leku obecnie stosowanego w ramach programu lekowego. Przyjęty udział procentowy terapii

stosowanych w leczeniu MIZS oparto na porównywalnej skuteczności golimumabu, w stosunku do komparatorów, wykazanej w analizie klinicznej. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 65. Odsetek pacjentów z MIZS leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi – scenariusz nowy**

Lek	Aktualnie	I rok	II rok
Golimumab	0%	15,0%	25,0%
Adalimumab	34,6%	29,4%	25,9%
Tocilizumab	37,8%	32,2%	28,4%
Etanercept	27,6%	23,5%	20,7%

### Warianty analizy

Autorzy analizy na podstawie alternatywnych oszacowań liczebności populacji wyznaczyli:

- scenariusz minimalny (założono, iż rozkład masy ciała u pacjentów w programie lekowym jest zgodny z rozkładem masy ciała w populacji z badania klinicznego golimumabu - GO-KIDS) oraz
- scenariusz maksymalny (przyjęto, iż wszyscy pacjenci leczeni w ramach programu lekowego z MIZS mają masę ciała większą niż 40 kg).

Analiza wpływu na budżet zawiera także jednokierunkową analizę wrażliwości, w której:

- oszacowano dawki leków na podstawie masy i wzrostu pacjentów z siatek IMiD (scenariusz A1);
- przyjęto odsetek podań ambulatoryjnych golimumabu, adalimumabu i etanerceptu równy 50% oraz odsetek podań szpitalnych tocilizumabu równy 50% (scenariusz A2);
- przyjęto, iż etanercept w dawce 0,4 mg/kg m.c., podawany we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy w tygodniu z przerwami co 3 – 4 dni, będzie stosowany u 100% pacjentów (scenariusz A3);
- uwzględniono ceny komparatorów z Obwieszczenia MZ (scenariusz A4).

## 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Populacja

Populację docelową, wskazaną w analizie Wnioskodawcy zdefiniowano, jako pacjentów z masą ciała wynoszącą, co najmniej 40 kg i stosujących golimumab nie dłużej niż do ukończenia 20 r. ż. (zgodnie z zapisami uzgodnionego programu lekowego). W celu oszacowania wielkości populacji docelowej, przyjęto następujące założenia oparte na odnalezionych źródłach danych:

- wyznaczono liczbę pacjentów aktywnie leczonych w programach lekowych leczenia biologicznego chorób reumatycznych (RZS, MIZS, ŁZS i ZZSK) w oparciu o dane pochodzące z protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych;
- na podstawie liczby odnotowanych pacjentów z MIZS oraz odnotowanych pacjentów we wszystkich programach obliczono odsetek pacjentów z MIZS w populacji całkowitej (tj: 9,2%-10,0%);
- w oparciu o obliczony odsetek pacjentów z MIZS oraz liczbę pacjentów aktywnie leczonych lekami biologicznymi we wszystkich programach lekowych obliczono liczbę pacjentów aktywnie leczonych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów;
- na podstawie średniej miesięcznej zmiany liczby pacjentów w ostatnich 2 latach (miesięczny wzrost średnio o 5,33) obliczono prognozowaną liczbę pacjentów z MIZS leczonych miesięcznie w kolejnych 2 latach;
- na podstawie publikacji Żuber 2011, dotyczącej polskiego rejestru pacjentów z MIZS leczonych lekami biologicznymi (etanerceptem i adalimumabem) przyjęto, iż wielostawowa postać MIZS dotyczy 48,2% pacjentów z MIZS leczonych w programie lekowym (wskazanie golimumabu obejmuje jedynie pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów);
- Udział poszczególnych grup wiekowych pacjentów z MIZS w programie lekowym przyjęto na podstawie danych NFZ przedstawionych w analizie weryfikacyjnej adalimumabu z 2014 roku (AWA adalimumab w MIZS 2014) i oszacowano, iż pacjenci w wieku 11,5-20 lat stanowią 79,11% populacji leczonej w programie lekowym.

W oparciu o analizę siatek centylowych „OLAF” wyznaczono, iż masę ciała ok. 40 kg osiąga połowa dziewcząt i chłopców w wieku ok. 11,5 roku. Tym samym przyjęto, że populację docelową golimumabu stanowią dzieci i młodzież w wieku od 11,5 do 20 lat. Na podstawie badania Umławska 2008, dotyczącego analizy dzieci z MIZS, założono, iż rozkłady masy ciała i wzrostu dzieci z MIZS jest podobny do dzieci z populacji ogólnej. Odsetek dziewcząt i chłopców określono zgodnie danymi przedstawieniowymi w polskim rejestrze pacjentów z MIZS leczonych biologicznie (Żuber 2011), odsetek dziewcząt i chłopców wynosił odpowiednio 67% i 33%. Powierzchnię ciała pacjentów wyznaczono na podstawie wzoru przedstawionego w pracy DuBois 1916.

### Koszty

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem następujących kosztów różnicujących oceniane technologie medyczne:

- koszt wnioskowanego leku;
- koszt technologii opcjonalnych;
- koszt podania leków.

Koszty określono zgodnie z metodyką przyjętą w analizie ekonomicznej. Średnia dawka leku w jednym podaniu oraz średnią liczbę podań w roku wyznaczono na podstawie odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych, natomiast koszt za 1 mg substancji czynnej wyznaczono na podstawie komunikatu DGL. Na podstawie charakterystyk produktów leczniczych założono również, iż golimumab, adalimumab i etanercept podawany będzie w trybie ambulatoryjnym (podanie podskórne), a tocilizumab podawany będzie w ramach świadczenia związanego z hospitalizacją (podanie we wlewie dożylnym). Szczegóły podano w tabeli poniżej.

**Tabela 66. Dane wejściowe do modelu analizy wpływu na budżet – koszty**

Parametr	Wartość		Źródło
<b>Koszt wnioskowanego leku - Simponi (golimumab) [PLN]</b>			
Cena zbytu netto z RSS/ bez RSS	/ 3 423,00		Dane Wnioskodawcy, Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r.
Cena hurtowa brutto z RSS/ bez RSS	/ 3 881,68		
Koszt 1 mg (CHB)	z RSS		Dane Wnioskodawcy
	bez RSS	77,63	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r.
<b>Koszt technologii opcjonalnych [PLN]</b>			
Koszt 1 mg substancji czynnej	Adalimumab	41,57	Komunikat DGL z dnia 21 lipca 2017 r. dot. kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków za kwiecień 2017 r.
	Etanercept	14,66	
	Tocilizumab	5,26	
<b>Dawkowanie technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnych</b>			
Lek	Liczba dawek w roku	Średnia dawka w jednym podaniu [mg]	Oszacowania Wnioskodawcy na podstawie: siatek centylowych „OLAF” oraz odpowiednich ChPL.  *przy założeniu, że odsetek pacjentów przyjmujących dawkę 0,8 mg/kg wynosi 19,18% [Prince 2009].
Golimumab	12	50,00	
Adalimumab	26	39,59	
Etanercept	94	25,43*	
Tocilizumab	13	461,03	
<b>Koszt podania leków [PLN]</b>			
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	104,00		Kod 5.08.07.0000004 Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 28/2017
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci	520,00		Kod 5.08.07.0000002 Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 28/2017

Dodatkowo autorzy analizy rozważali uwzględnienie w analizie:

- kosztów kwalifikacji pacjenta do leczenia biologicznego w programie;
- kosztów monitorowania i oceny skuteczności leczenia w programie;
- kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych;
- kosztów metotreksatu oraz jego podania.

Jednakże ostatecznie nie włączono do analizy ww. kosztów, ze względu na fakt, iż nie były to koszty różnicujące oceniane technologie medyczne.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 67. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	284	309
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	570*	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (min-max)	43 (30-54)	77 (54-98)
Pacjenci stosujący Adalimumab w scenariuszu nowym (min-max)	83 (58-106)	80 (56-101)
Pacjenci stosujący Etanercept w scenariuszu nowym (min-max)	91 (63-116)	88 (61-111)
Pacjenci stosujący Tocilizumab w scenariuszu nowym (min-max)	67 (46-84)	64 (44-81)

\*Simponi (golimumab) jest obecnie finansowany w leczeniu: reumatoidalnego zapalenia stawów; łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym; chorych z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa w ramach odpowiednich programów lekowych zgodnie z Obwieszczeniem MZ.

Tabela 68. Wyniki analizy wpływu na budżet. Scenariusz podstawowy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS / z RSS) [mln PLN]			
	I rok		II rok	
	Koszt leków	Koszt podania	Koszt leków	Koszt podania
<b>Scenariusz istniejący</b>				
<b>Koszty sumaryczne, w tym:</b>	<b>10,47</b>	<b>1,85</b>	<b>11,39</b>	<b>2,01</b>
<u>Koszt Golimumabu</u>	0,00	0,00	0,00	0,00
Koszt Adalimumabu	4,21	0,27	4,59	0,29
Koszt Etanerceptu	3,78	1,05	4,11	1,15
Koszt Tocilizumabu	2,48	0,53	2,70	0,58
<b>Całkowity koszt leczenia</b>	<b>12,32</b>		<b>13,40</b>	
<b>Scenariusz nowy</b>				
<b>Koszty sumaryczne, w tym:</b>	<b>10,88 / [ ]</b>	<b>1,63</b>	<b>12,14 / [ ]</b>	<b>1,61</b>
<u>Koszt Golimumabu</u>	1,98 / [ ]	0,05	3,60 / [ ]	0,10
Koszt Adalimumabu	3,58	0,23	3,44	0,22
Koszt Etanerceptu	3,21	0,90	3,08	0,86
Koszt Tocilizumabu	2,11	0,45	2,02	0,43
<b>Całkowity koszt leczenia</b>	<b>12,51 / [ ]</b>		<b>13,75 / [ ]</b>	
<b>Koszty inkrementalne</b>				
<b>Koszty sumaryczne, w tym:</b>	<b>0,41 / [ ]</b>	<b>-0,22</b>	<b>0,75 / [ ]</b>	<b>-0,41</b>
<u>Koszt Golimumabu</u>	1,98 / [ ]	0,05	3,60 / [ ]	0,10
Koszt Adalimumabu	-0,63	-0,04	-1,15	-0,07
Koszt Etanerceptu	-0,57	-0,16	-1,03	-0,29
Koszt Tocilizumabu	-0,37	-0,08	-0,67	-0,14
<b>Całkowity koszt leczenia</b>	<b>0,19 / [ ]</b>		<b>0,34 / [ ]</b>	

Koszt leku Simponi (golimumab) w ramach uzgodnionego programu lekowego oszacowano w scenariuszu podstawowym na [bez RSS (z RSS)]: 1,98 mln PLN [ ] w 1 roku oraz na 3,60 mln PLN [ ] w 2 roku obowiązywania decyzji o objęciu refundacją.

Wprowadzenie finansowania preparatu Simponi (golimumab) w ramach UPL będzie wiązało się z:

- dodatkowymi wydatkami NFZ wynoszącymi 0,19 mln PLN w 1 roku i 0,34 mln PLN w 2 roku, w scenariuszu bez uwzględnienia RSS;

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 69. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca przyjął, iż liczba chorych z wielostawową postacią MIZS, aktywnie leczonych, z masą ciała powyżej 40 kg będzie wynosić (min-max): 284 (197-360) pacjentów w pierwszym roku i 309 (214-390) pacjentów w drugim roku analizy. Założono, iż w pierwszym roku analizy 15% pacjentów, natomiast w drugim roku analizy 25% pacjentów z populacji docelowej leczonych będzie golimumabem.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (lata 2018-2019). Wniosek refundacyjny dotyczy dwuletniego okresu obowiązywania decyzji o objęciu refundacją
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	NIE	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 Komun kat DGL z 28 sierpnia 2017 r. dot. kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków za styczeń – maj 2017 r. Należy jednak zauważyć, iż uwzględnienie w analizach Obwieszczenia MZ i Komunikatu DGL aktualnych na dzień złożenia wniosku prowadzi do niewielkich zmian wyników analizy.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca dokonał założenia, iż w pierwszym roku analizy 15% pacjentów, natomiast w drugim roku analizy 25% pacjentów z populacji docelowej leczonych będzie golimumabem i proporcjonalnie przejmował udziały każdego leku obecnie stosowanego w ramach programu lekowego. Przyjęty udział procentowy terapii stosowanych w leczeniu MIZS oparto na porównywalnej skuteczności golimumabu w stosunku do komparatorów wykazanej w analizie klinicznej.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Zarówno w analizie klinicznej jak i ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet Wnioskodawcy za technologie alternatywną przyjęto leki obecnie stosowane w ramach programu lekowego B.33 stosowane w leczeniu MIZS, tj.: adalimumab, etanercept i tocilizumab.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Oszacowana, na podstawie protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych (Protokoły nr 76-100 ZK), liczba aktywnie leczonych pacjentów z MIZS (I rok – 746; II rok – 810), która to wartość posłużyła do wyznaczenia liczby pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku, jest zbliżona do liczby pacjentów (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta) z rozpoznaniem wg ICD - 10: M08 - z rozszerzeniami leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” w roku 2017 – wg danych NFZ (tj. 814 pacjentów*).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek wydawany bezpłatnie w ramach programu lekowego, zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Założono refundację preparatu Simponi (golimumab) w leczeniu MIZS, w ramach programu lekowego, w istniejącej grupie limitowej (1050.4 blokery TNF – golimumab).



Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy skrajnych.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację)

\*Departament Gospodarki Lekami uprzejmie informuje, iż przekazywane dane nie stanowią opinii Prezesa Funduszu w zakresie, o którym mowa w art. 31a ust. 1 pkt 7 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581.), tj. w zakresie skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych.

### **Ograniczenia wg Wnioskodawcy:**

- „Do ograniczeń analizy wpływu na budżet należy brak szczegółowych danych na temat wielkości populacji pacjentów, którzy będą kwalifikowali się do leczenia produktem Simponi®. Dane dotyczące liczebności populacji z MIZS oparto o informacje raportowane w protokołach z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, a więc dane odzwierciedlające rzeczywistą sytuację w Polsce. Ostatnie dostępne dane z protokołów pochodziły z maja 2017. Na podstawie tych danych oraz trendu zmiany liczebności populacji z ostatnich 2 lat prognozowano liczbę pacjentów z MIZS w kolejnych dwóch latach. Na niepewność oszacowań liczebności populacji wpływa brak szczegółowych danych dotyczących rozkładu masy ciała (lub wieku) w populacji pacjentów z MIZS leczonych w aktualnym programie lekowym. Problem ten zaadresowano jednak w analizie scenariuszowej uwzględniając różne odsetki pacjentów w programie lekowym z masą ciała powyżej 40 kg (na podstawie siatek centylowych i danych NFZ, na podstawie rozkładu masy ciała z badania GO-KDS oraz zakładając, iż 100% pacjentów w PL charakteryzuje się masą ciała powyżej 40 kg).”
- „Nie odnaleziono także szczegółowych danych dotyczących udziału poszczególnych leków w aktualnym programie leczenia MIZS. Odnaleziono jedynie dane dotyczące całego programu lekowego B.33 (RZS i MIZS). W analizie założono, iż proporcje pacjentów leczonych adalimumabem, etanerceptem i tocilizumabem w PL B.33 (RZS i MIZS) odpowiadają proporcjom pacjentów leczonych wymienionymi lekami we wskazaniu MIZS.”
- „Ograniczeniem analizy jest również sposób szacowania średnich dawek ADA, ETA i TOCI. Dawkowanie powyższych leków zależy od powierzchni/masy ciała pacjenta. W MIZS długotrwały proces chorobowy może prowadzić do zaburzeń rozwojowych i zahamowania wzrostu. Ze względu na brak danych antropometrycznych dla pacjentów z wielostawowym MIZS rozkład masy ciała i wzrostu pacjentów z populacji docelowej przyjęto na podstawie danych z siatek centylowych, co może zawyżyć oszacowane dawki. Jednakże analiza przeprowadzona przez Umławską i wsp. wykazała, że dzieci z MIZS tylko nieznacznie ustępują wysokością i masą ciała swoim zdrowym rówieśnikom (Umławska 2008).”
- „Dodatkowym ograniczeniem przy szacowaniu średniej dawki ADA, ETA i TOCI jest przyjęcie rozkładu wieku pacjentów z MIZS na podstawie danych NFZ, z których można obliczyć wyłącznie udziały poszczególnych grup wiekowych w programie, a nie udziały poszczególnych roczników. Ze względu na powyższe założono, że w ramach jednej grupy wiekowej poszczególne roczniki mają taki sam udział.”

### **6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy**

Populację docelową, wskazaną w analizie Wnioskodawcy stanowią dzieci cierpiące na wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o masie ciała powyżej 40 kg, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie metotreksatem. Populacja docelowa, uwzględniona w analizie Wnioskodawcy, odpowiada populacji, w której lek został zarejestrowany.

#### **Struktura i liczebność populacji**

- Liczebność populacji docelowej Wnioskodawca wyznaczył na podstawie protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych. Ostatnim opublikowanym protokołem, który wykorzystano w oszacowaniu liczebności populacji aktywnie leczonych pacjentów z MIZS był protokół nr 100 z 24 maja 2017 roku (prognozowana na jego podstawie liczba pacjentów aktywnie leczonych z MIZS w ostatnim miesiącu II roku analizy wyniosła 839 pacjentów).

Na podstawie protokołu nr 109 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych z dnia 28 marca 2018 roku, można oszacować, zgodnie z metodologią przyjętą w analizie Wnioskodawcy, że liczba pacjentów aktywnie leczonych z MIZS wynosi 876 pacjentów.



Jest to wartość wyższa od prognozowanej przez Wnioskodawcę liczby pacjentów aktywnie leczonych z MIZS w ostatnim miesiącu II roku analizy, tj. 839 pacjentów. Wobec powyższego można przypuszczać, że oszacowana przez Wnioskodawcę populacja pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku może być niedoszacowana.

- Oszacowana, na podstawie protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych (Protokoły nr 76-100 ZK), liczba aktywnie leczonych pacjentów z MIZS (I rok – 746; II rok – 810), która to wartość posłużyła do wyznaczenia liczby pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku, jest zbliżona do liczby pacjentów (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta) z rozpoznaniem wg ICD - 10: M08 - z rozszerzeniami leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” w roku 2017 – wg danych NFZ (tj. 814 pacjentów).

#### Długość terapii

- W modelu nie uwzględniono możliwości wyłączenia pacjentów z programu oraz możliwości ponownego włączenia pacjentów do programu lekowego. Jednak uwzględnienie ww. zdarzeń mogących wystąpić w trakcie leczenia w ramach UPL, nie miałyby istotnego wpływu na wyniki analizy wpływu na budżet, ze względu na przyjęte założenie o równoważności golimumabu, adalimumabu, tocilizumabu i etanerceptu w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa, nie byłyby to zdarzenia różnicujące oceniane technologie medyczne.

#### Koszty komparatorów

- Wnioskodawca w analizach 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. (uwzględniony w analizach koszt 1 mg etanerceptu oszacowano na 14,66 PLN).

Wg Komunikatu DGL z 23.05.2018 r. o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków za luty 2018 r, koszt NFZ ponoszony na refundację 1 mg etanerceptu wynosi 11,90 PLN (zgodnie z załącznikiem do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26.04.2018 r. od 1 listopada 2017 r. na listę leków refundowanych wprowadzono produkt leczniczy Erelzi zawierający etanercept). Koszty adalimumabu oraz tocilizumabu pozostały na takim samym poziomie w porównaniu z kosztami ww. leków uwzględnionymi w analizach Wnioskodawcy.

Uznano, iż zmiana ceny etanerceptu jest na tyle istotna, iż zasadnym było przeprowadzenie obliczeń, w których uwzględniono koszt ponoszony przez NFZ na refundację etanerceptu wg aktualnego Komunikatu DGL. Wyniki przedstawiono w rozdziale 6.3.3. „Obliczenia własne Agencji”.

- Na stronie EMA (European Medicines Agency)\* odnaleziono informację, iż obok produktu leczniczego Humira, zarejestrowane są cztery preparaty, których substancją czynną jest adalimumab (tj. Amgevita, Cyltezo, Imraldi, Solymbic; wszystkie zarejestrowane w 2017 r.). W przypadku włączenia na listę leków refundowanych ww. leków biopodobnych, zgodnie z art.13. ust. 2 Ustawy Refundacyjnej (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.), koszty ponoszone przez NFZ na refundację adalimumabu mogą ulec zmniejszeniu, wpływając tym samym na wyniki inkrementalne analizy dla porównania adalimumabu z golimumabem. Wnioskodawca, w analizie racjonalizacyjnej, wykorzystał oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników dla leku Humira (rozd. 7. „Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę”).

\*[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&se archTab=searchByKey&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Ref used&keyword=adalimumab&searchType=inn&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=generics](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&se archTab=searchByKey&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Ref used&keyword=adalimumab&searchType=inn&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=generics) [dostęp 21.05.2018 r.]

W celu ustalenia kosztu adalimumabu Wnioskodawca wykorzystał sposób dawkowanie zawarty w ChPL Humira aktualnej na dzień złożenia wniosku refundacyjnego (oszacowana średnia dawka adalimumabu w jednej dawce wyniosła 39,6 mg). W dniu 08.12.2017 r. została wprowadzona zmiana w sposobie dawkowanie preparatu Humira. Zgodnie z dokumentem EPAR 2017, u pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, o masie ciała powyżej 30 kg, stosuje się dawkę adalimumabu wynoszącą 40 mg co drugi tydzień. Oznacza to zwiększenie zużycia adalimumabu i tym samym kosztów, związanych z leczeniem pacjentów we wnioskowanym wskazaniu o około 1% (wzrost stosowanej dawki pojedynczej z 39,6 mg do 40,0 mg). Niewielki wzrost, o 1%, zużycia adalimumabu wpływa w niewielkim stopniu na zmianę wyniku inkrementalnego analizy wpływu na budżet.

- Zgodnie w uwagą przedstawioną w rozdziale 5.3.2. „Ocena danych wejściowych do modelu” - Wnioskodawca założył, że 19,8% pacjentów będzie przyjmowała etanercept raz w tygodniu (naliczenie kosztu przyjęcie

pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanym z wykonaniem programu) na podstawie publikacji Prince 2009, w której przedstawiono dane z holenderskiego rejestru pacjentów z MIZS. Brak jest danych na temat stosowanych schematów dawkowania etanerceptu w Polsce. Przy założeniu, że ok. [redacted] pacjentów stosuje etanercept raz w tygodniu, koszty łączne etanerceptu i golimumabu zrównują się w wariacie analizie z uwzględnieniem zaproponowanego mechanizmu podziału ryzyka.

Również przyjęcie scenariusza A2 analizy wrażliwości, w którym założono odsetek podań ambulatoryjnych golimumabu, adalimumabu i etanerceptu równy 50%, a odsetek podań szpitalnych tocilizumabu równy 50%, prowadzi do zmiany wnioskowania względem analizy podstawowej (wprowadzenie finansowania preparatu Simponi będzie wiązało się z dodatkowymi wydatkami NFZ niezależnie od uwzględnienia bądź nie mechanizmu RSS).

- Przy szacowaniu kosztów stosowania komparatorów, których sposób dawkowania jest zależny od masy ciała pacjentów, założono brak możliwości wystąpienia strat związanych z różnicą między zawartością substancji czynnej w opakowaniu leku, a dawką stosowaną przez pacjenta. Może to prowadzić do niedoszacowania kosztów komparatorów, a tym samym do niedoszacowania kosztów inkrementalnych w analizie. Założenie o braku uwzględnienia strat leków, których dawkowanie zależy od masy ciała, jest założeniem konserwatywnym.

Kluczowy wpływ na kierunek wyników analizy wpływu na budżet mają przyjęte koszty komparatorów oraz założenia odnośnie liczby i sposobu określania kosztu podania leków.

Biorąc pod uwagę wątpliwości dotyczące: kosztu etanerceptu w świetle aktualnego Komunikatu DGL za luty 2018 r., możliwości wprowadzenia na listę leków refundowanych odpowiedników preparatu Humira oraz braku precyzyjnych danych na temat rozliczania kosztów podania komparatorów w Polsce, istnieje prawdopodobieństwo, iż wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy mogą być niedoszacowane.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

#### Scenariusze skrajne

Tabela 70. Wyniki analizy wrażliwości. Scenariusze skrajne - koszty inkrementalne

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS / z RSS) [mln PLN]			
	I rok		II rok	
	Koszt leków	Koszt podania	Koszt leków	Koszt podania
<b>Scenariusz podstawowy</b>				
<b>Koszty sumaryczne, w tym:</b>	<b>0,41 / [redacted]</b>	<b>-0,22</b>	<b>0,75 / [redacted]</b>	<b>-0,41</b>
<u>Koszt Golimumabu</u>	1,98 / [redacted]	0,05	3,60 / [redacted]	0,10
Koszt Adalimumabu	-0,63	-0,04	-1,15	-0,07
Koszt Etanerceptu	-0,57	-0,16	-1,03	-0,29
Koszt Tocilizumabu	-0,37	-0,08	-0,67	-0,14
<b>Całkowity koszt leczenia</b>	<b>0,19 / [redacted]</b>		<b>0,34 / [redacted]</b>	
<b>Scenariusz minimalny</b>				
<b>Koszty sumaryczne, w tym:</b>	<b>0,29 / [redacted]</b>	<b>-0,16</b>	<b>0,52 / [redacted]</b>	<b>-0,28</b>
<u>Koszt Golimumabu</u>	1,38 / [redacted]	0,04	2,49 / [redacted]	0,07
Koszt Adalimumabu	-0,44	-0,03	-0,79	-0,05
Koszt Etanerceptu	-0,39	-0,11	-0,71	-0,20
Koszt Tocilizumabu	-0,26	-0,06	-0,47	-0,10
<b>Całkowity koszt leczenia</b>	<b>0,13 / [redacted]</b>		<b>0,24 / [redacted]</b>	
<b>Scenariusz maksymalny</b>				
<b>Koszty sumaryczne, w tym:</b>	<b>0,52 / [redacted]</b>	<b>-0,28</b>	<b>0,95 / [redacted]</b>	<b>-0,51</b>
<u>Koszt Golimumabu</u>	2,52 / [redacted]	0,07	4,54 / [redacted]	0,12
Koszt Adalimumabu	-0,80	-0,05	-1,45	-0,09
Koszt Etanerceptu	-0,72	-0,20	-1,30	-0,36
Koszt Tocilizumabu	-0,47	-0,10	-0,85	-0,18
<b>Całkowity koszt leczenia</b>	<b>0,24 / [redacted]</b>		<b>0,43 / [redacted]</b>	

Zgodnie z oszacowaniem Wnioskodawcy wprowadzenie finansowania preparatu Simponi w scenariuszu minimalnym w ramach uzgodnionego programu lekowego będzie wiązało się z:

- dodatkowymi wydatkami NFZ wynoszącymi 0,13 mln PLN w 1 roku i 0,24 mln PLN w 2 roku, w scenariuszu bez uwzględnienia RSS;

Natomiast, zgodnie z oszacowaniem Wnioskodawcy, wprowadzenie finansowania preparatu Simponi w scenariuszu maksymalnym w ramach uzgodnionego programu lekowego będzie wiązało się z:

- dodatkowymi wydatkami NFZ wynoszącymi 0,24 mln PLN w 1 roku i 0,43 mln PLN w 2 roku, w scenariuszu bez uwzględnienia RSS;

### Analiza wrażliwości

Tabela 71. Wyniki analizy wrażliwości - koszty inkrementalne

Wariant analizy	Perspektywa NFZ [mln PLN]			
	I rok		II rok	
	Całkowity koszt leczenia	Zmiana vs sc. podstawowy (%)	Całkowity koszt leczenia	Zmiana vs sc. podstawowy (%)
<b>Scenariusz bez uwzględnienia RSS</b>				
Scenariusz podstawowy	0,19	-	0,34	-
A1	0,20	0,01 (4,1%)	0,36	0,01 (4,1%)
A2	0,29	0,10 (55,0%)	0,53	0,19 (55,0%)
A3	0,17	-0,02 (-8,8%)	0,31	-0,03 (-8,8%)
A4	-0,20	-0,39 (-204,5%)	-0,36	-0,70 (-204,5%)
<b>Scenariusz z uwzględnieniem RSS</b>				
Scenariusz podstawowy				
A1				
A2				
A3				
A4				

W scenariuszu bez uwzględnienia mechanizmu RSS przyjęcie scenariusza A4 analizy wrażliwości, w którym uwzględniono ceny komparatorów z Obwieszczenia MZ, prowadzi do zmiany wnioskowania względem analizy podstawowej. Wprowadzenie finansowania preparatu Simponi będzie wiązało się z oszczędnościami wynoszącymi 0,20 mln PLN w 1 roku i 0,36 mln PLN w 2 roku analizy.

W scenariuszu z uwzględnieniem mechanizmu RSS przyjęcie scenariusza A2 analizy wrażliwości, w którym założono odsetek podań ambulatoryjnych golimumabu, adalimumabu i etanerceptu równy 50%, a odsetek podań szpitalnych tocilizumabu równy 50%, prowadzi do zmiany wnioskowania względem analizy podstawowej. Wprowadzenie finansowania preparatu Simponi będzie wiązało się z dodatkowymi wydatkami NFZ wynoszącymi

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji przyjęto cenę leku etanercept zgodnie z aktualnym Komunikatem DGL z 23 maja 2018 za luty 2018 r. Komunikat DGL posłużył do oszacowania rzeczywistego kosztu etanerceptu. (cenę 1 mg wyznaczono w oparciu o średni, ważony liczbą zrefundowanych opak., koszt poniesiony na refundację preparatów zawierających etanercept – zgodnie z metodologią szacowania kosztów etanerceptu przyjętą w analizie podstawowej Wnioskodawcy).

Wnioskodawca w analizach posiłkował się komunikatem DGL z dnia 21 lipca 2017 r. za styczeń – kwiecień 2017 r. (uwzględniony w analizach koszt 1 mg etanerceptu wyniósł 14,66 PLN), natomiast oszacowany w ramach przeprowadzonych obliczeń własnych Agencji koszt 1 mg etanerceptu, na podstawie Komunikatu DGL z 23 maja 2018 r. za luty 2018 r. wyniósł 11,90 PLN. Koszty adalimumabu oraz tocilizumabu pozostały na takim samym poziomie w porównaniu z kosztami ww. leków uwzględnionymi w analizach Wnioskodawcy.

Jednocześnie należy zwrócić uwagę na fakt, iż wg danych DGL koszt etanerceptu uległ obniżeniu wyłącznie w przypadku opak. zawierającego 50 mg substancji czynnej, które jest stosowane u dzieci z MIZS o wadze ciała powyżej 62,5 kg przyjmujących etanercept raz w tyg. (zgodnie z ChPL Enbrel) oraz przez dorosłych pacjentów leczonych w ramach programów lekowych na ŁZS, RZS, ZZSK oraz łuszczycę plackowatą [Obwieszczenie MZ na 1 maja 2018 r.]. Natomiast koszt etanerceptu z perspektywy NFZ wg aktualnego Komunikatu DGL za luty 2018 r. dla opakowania zawierającego 10 mg oraz 25 mg etanerceptu w fiolece, które najprawdopodobniej jest stosowane u dzieci przyjmujących etanercept dwa razy w tygodniu z przerwami co 3 – 4 dni, nie zmienił się względem wartości przyjętych w analizie podstawowej Wnioskodawcy i wynosi ok. 15,70 PLN za 1 mg.

Tym samym obniżenie kosztu etanerceptu nie jest proporcjonalne dla wszystkich dostępnych wielkości opakowań leków zawierających etanercept. W związku z tym należy z ostrożnością interpretować oszacowania kosztów etanerceptu ze względu na brak danych na temat: schematów podawania etanerceptu (dwa razy w tyg. vs jeden raz w tyg.) w Polsce oraz wielkości opak. stosowanych w praktyce do przygotowania dawki leku dla pacjentów pediatrycznych.

Pozostałe założenia Wnioskodawcy nie uległy zmianom. Obliczenia wykonano w modelu przekazanym przez Wnioskodawcę. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki obliczeń własnych Agencji.

**Tabela 72. Wyniki analizy wpływu na budżet - oszacowania AOTMiT**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS / z RSS) [mln PLN]			
	I rok		II rok	
	Koszt leków	Koszt podania	Koszt leków	Koszt podania
<b>Scenariusz istniejący</b>				
<b>Koszty sumaryczne, w tym:</b>	<b>9,76</b>	<b>1,85</b>	<b>10,62</b>	<b>2,01</b>
<u>Koszt Golimumabu</u>	0,00	0,00	0,00	0,00
Koszt Adalimumabu	4,21	0,27	4,59	0,29
Koszt Etanerceptu	3,06	1,05	3,33	1,15
Koszt Tocilizumabu	2,48	0,53	2,70	0,58
<b>Całkowity koszt leczenia</b>	<b>11,61</b>		<b>12,63</b>	
<b>Scenariusz nowy</b>				
<b>Koszty sumaryczne, w tym:</b>	<b>10,28 /</b>	<b>1,63</b>	<b>11,56 /</b>	<b>1,61</b>
<u>Koszt Golimumabu</u>	1,98 /	0,05	3,60 /	0,10
Koszt Adalimumabu	3,58	0,23	3,44	0,22
Koszt Etanerceptu	2,61	0,90	2,50	0,86
Koszt Tocilizumabu	2,11	0,45	2,02	0,43
<b>Całkowity koszt leczenia</b>	<b>11,90 /</b>		<b>13,17 /</b>	
<b>Koszty inkrementalne</b>				
<b>Koszty sumaryczne, w tym:</b>	<b>0,52 /</b>	<b>-0,22</b>	<b>0,94 /</b>	<b>-0,41</b>
<u>Koszt Golimumabu</u>	1,98 /	0,05	3,60 /	0,10
Koszt Adalimumabu	-0,63	-0,04	-1,15	-0,07
Koszt Etanerceptu	-0,46	-0,16	-0,83	-0,29
Koszt Tocilizumabu	-0,37	-0,08	-0,67	-0,14
<b>Całkowity koszt leczenia</b>	<b>0,30 /</b>		<b>0,54 /</b>	

Przyjęcie kosztu etanerceptu na podstawie Komunikatu DGL z 23 maja 2018 r. o wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków za luty 2018 r., wpływa na zmianę wniosku względem analizy podstawowej Wnioskodawcy. Wprowadzenie finansowania preparatu Simponi w ramach UPL będzie wiązało się z:

- dodatkowymi wydatkami NFZ wynoszącymi 0,30 mln PLN w 1 roku i 0,54 mln PLN w 2 roku analizy, w scenariuszu bez uwzględnienia RSS;

• [redacted]

## 6.4. Komentarz Agencji

Populację docelową, wskazaną w analizie Wnioskodawcy, stanowią dzieci cierpiące na wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o masie ciała powyżej 40 kg, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie metotreksatem. Populacja docelowa, uwzględniona w analizie Wnioskodawcy, odpowiada populacji, w której lek został zarejestrowany.

Koszt leku Simponi (golimumab) w ramach uzgodnionego programu lekowego oszacowano w scenariuszu podstawowym na [bez RSS (z RSS)]: 1,98 mln PLN ( ) w 1 roku oraz na 3,60 mln PLN ( ) w 2 roku obowiązywania decyzji o objęciu refundacją.

Wprowadzenie finansowania preparatu Simponi w ramach UPL będzie wiązało się z:

- dodatkowymi wydatkami NFZ wynoszącymi 0,19 mln PLN w 1 roku i 0,34 mln PLN w 2 roku, w scenariuszu bez uwzględnienia RSS;

Kluczowy wpływ na kierunek wyników analizy wpływu na budżet mają przyjęte koszty komparatorów oraz założenia odnośnie liczby i sposobu określania kosztu podania leków.

Biorąc pod uwagę wątpliwości dotyczące: kosztu etanerceptu w świetle aktualnego Komunikatu DGL za luty 2018 r. (patrz rozdział 6.3.3. „Obliczenia własne Agencji”), możliwości wprowadzenia na listę leków refundowanych odpowiedników preparatu Humira oraz braku precyzyjnych danych na temat rozliczania kosztów podania komparatorów w Polsce, istnieje prawdopodobieństwo, iż wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy mogą być niedoszacowane.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę

Analizę wykonano w horyzoncie czasowym zgodnym z horyzontem analizy wpływu na budżet (lata 2018-2019), z perspektywy płatnika publicznego, biorąc pod uwagę wyniki AWB w wariacie podstawowym bez uwzględnienia RSS, ponieważ wyłącznie w tym wariacie wprowadzenie finansowania golimumabu będzie wiązać się z dodatkowymi kosztami ze strony NFZ.

W ramach analizy racjonalizacyjnej wykorzystano oszczędności wynikające z wprowadzenia tańszych odpowiedników dla leku adalimumab. Założono redukcję, o co najmniej 25%, obowiązującej ceny urzędowej adalimumabu, zgodnie z zapisami art. 13 pkt. 6 Ustawy refundacyjnej.

W analizie przeprowadzono symulację oszczędności dla płatnika publicznego na podstawie kosztów refundacji adalimumabu w latach 2014-2016 oszacowanych na podstawie komunikatów DGL oraz przyjętych założeń odnośnie wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników.

W scenariuszu minimalnym założono, iż koszty refundacji leku ulegną redukcji o 25% dla roku 2014 (najniższa kwota poniesiona na refundację adalimumabu w skali roku), natomiast w scenariuszu maksymalnym założono, iż koszty refundacji leku ulegną redukcji o 25% dla roku 2015 (najwyższa kwota poniesiona na refundację adalimumabu w skali roku). Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 73. Redukcja rocznych kosztów refundacji adalimumabu [mln PLN]**

Kwota refundacji poniesiona na adalimumab		
2014	2015	2016
96,69	115,40	110,31
Redukcja rocznych kosztów refundacji po wystąpieniu zaproponowanego rozwiązania		
Scenariusz minimalny		Scenariusz maksymalny
24,17		28,85

**Tabela 74. Wyniki analizy racjonalizacyjnej Wnioskodawcy [mln PLN]**

Kategorie kosztowe	2018	2019	Łącznie (2018 + 2019)
Inkrementalne koszty całkowite – scenariusz podstawowy AWB bez uwzględnienia mechanizmu RSS	0,19	0,34	0,53
Różnica pomiędzy redukcją rocznych kosztów refundacji a kosztem inkrementalnym: scenariusz minimalny	23,98	23,83	47,81
Różnica pomiędzy redukcją rocznych kosztów refundacji a kosztem inkrementalnym: scenariusz maksymalny	28,66	28,51	57,17

Wygenerowane potencjalne oszczędności pozwolą na uwolnienie środków publicznych przewyższających szacowane w analizowanym okresie wydatki płatnika wynikające z refundacji preparatu Simponi (golimumab) w ramach programu lekowego w leczeniu dzieci o masie ciała powyżej 40 kg z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie metotreksatem.



## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 75. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z zapisami ChPL

Zapisy programu	Zapisy ChPL	Uwagi
<p><b>1. Kryteria kwalifikacji:</b>            2) Do programu kwalifikuje się pacjentów o masie ciała co najmniej 40 kg, spełniających kryteria rozpoznania:            a) wielostawowej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) z co najmniej 5 obrzękniętymi stawami i co najmniej 3 stawami o ograniczonej ruchomości oraz bolesnością, przyspieszonym powyżej normy OB. lub CRP i oceną przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 4 w 10-punktowej skali, <b><u>mimo leczenia dwoma</u></b>, wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby/lekami immunosupresyjnymi w obowiązujących dawkach (w tym metotreksatem) przez minimum 3 miesiące każdym.</p>	<p><b>4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE</b>            4.1 Wskazania do stosowania  <u>Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów</u>            „Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (ang. pJIA, Polyarticular juvenile idiopathic arthritis)            Produkt Simponi w skojarzeniu z MTX jest wskazany w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź <b><u>na wcześniejsze leczenie MTX.</u></b>”</p>	<p>Istnieje różnica w ilości uprzednio stosowanych leków modyfikujących przebieg choroby, podczas terapii których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie, między UPL (dwie substancje, w tym metotreksat), a ChPL Simponi (możliwość stosowania po niepowodzeniu terapii jedną substancją – metotreksatem), wymaganymi do stosowania golimumabu.</p>

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Simponi (golimumab) we wskazaniu młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja - <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 16.04.2018 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego: Simponi oraz golimumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje negatywne. We wszystkich rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na brak przedłożenia wniosku, w przedmiotowym wskazaniu, przez podmiot odpowiedzialny. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 76. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Simponi (golimumab)**

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
<b>AWMSG 2016</b>	<p><u>Rekomendacja:</u> AWMSG nie rekomenduje stosowania produktu leczniczego Simponi (golimumab) w połączeniu z metotreksatem w terapii wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie MTX.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W przypadku braku wniosku ze strony podmiotu odpowiedzialnego posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, Simponi (golimumab) nie może być zatwierdzony do stosowania w ramach NHS Wales w połączeniu z metotreksatem w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.</p>
<b>HAS 2016</b>	<p>Komisja zauważa, iż podmiot odpowiedzialny nie wnosi o włączenie produktu leczniczego Simponi we wnioskowanym wskazaniu, na listę refundacyjną i zaznacza, że tym samym produkt ten nie może podlegać redukcji we wskazaniu: leczenie wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie MTX. Jednakże Komisja zauważa, że:</p> <p>-dane kliniczne przedłożone w sprawie wskazań dot. reumatologii pediatricznej nie są wolne od błędów systematycznych, które nie są automatycznie równoznaczne z uznaniem wnioskowanej technologii medycznej, jako niewystarczającej wartości terapeutycznej w omawianym wskazaniu;</p> <p>-wybór podmiotu odpowiedzialnego pozbawia dzieci, z masą ciała przynajmniej 40 kg, którzy nie odpowiedzieli wystarczająco uprzednią na terapię MTX, możliwości stosowania comiesięcznego schematu dawkowania, zamiast podania cotygodniowego (lub dwóch podań w tygodniu) – Enbrel oraz podania leku co dwa tygodnie (HUMIRA). Dlatego Komisja chciałaby, aby podmiot odpowiedzialny złożył wniosek o zatwierdzenie rozszerzenia wskazań przed kolejną ewaluacją wskazań produktu leczniczego Simponi (golimumab).</p>
<b>SMC 2016</b>	<p><u>Rekomendacja:</u> SMC, w związku z brakiem przedłożenia wniosku przez podmiotu odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, SMC nie rekomenduje stosowania Simponi (golimumab) w połączeniu z metotreksatem w terapii wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie MTX, w ramach NHS Scotland.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nie przedłożył wniosku do SMC w omawianym wskazaniu. Skutkiem czego SMC nie może rekomendować stosowania produktu leczniczego Simponi w ramach NHS Scotland.</p>

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 77. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nier refundowany	–	–
Belgia	Nier refundowany	–	–
Bułgaria	Nier refundowany	–	–
Chorwacja	Nier refundowany	–	–
Cypr	Nier refundowany	–	–
Czechy	100%	100%	Brak
Dania	100%	100%	Brak
Estonia	100%	<p>1. Fundusz Ubezpieczenia Zdrowotnego (FUZ) refunduje leczenie pacjentów z RZS/ZZSK/LZS/MIZS w szpitalach w ustalonym wymiarze rocznym. Kryteria rozpoczęcia leczenia u pacjenta i możliwe do zastosowania grupy leków są określone w opisie kodu FUZ. Odpowiednie stowarzyszenia zawodowe uzgadniają corocznie z FUZ dopuszczalną liczbę dodatkowych pacjentów, która następnie jest kontrolowana przez FUZ na poziomie szpitali.</p> <p>2. Poza tym początkowo refundowanymi lekami biologicznymi mogą być tylko biopodobny infliksymab lub inne produkty tylko wtedy, gdy ich koszt jest równy kosztowi biopodobnego infliksymabu. Dlatego lek Simponi 50 mg można stosować u nowych pacjentów dopiero po tym, gdy dwa leki pierwszego rzutu okażą się nieskuteczne lub nieodpowiednie.</p>	Tak
Finlandia	40% 65%*	Lek jest refundowany gdy odpowiedź na konwencjonalne leki antyreumatyczne jest niedostateczna lub gdy są one przeciwwskazane.	Brak
Francja	Nier refundowany	–	–
Grecja	100%	Pierwsze rozpoznanie przez reumatologa w poradni publicznej lub prywatnej; możliwość dalszego leczenia przez specjalistów w ramach podstawowej opieki zdrowotnej	Brak
Hiszpania	100%	Bez ograniczeń	Brak
Holandia	100%	100%	Brak
Irlandia	100%	Bez ograniczeń	Brak
Islandia	100%	Bez ograniczeń	Brak
Liechtenstein	Nier refundowany	–	–
Litwa	Nier refundowany	–	–
Luksemburg	100%	Bez ograniczeń	Brak
Łotwa	Nier refundowany	–	–
Malta	Nier refundowany	–	–
Niemcy	100%	Bez ograniczeń	Brak
Norwegia	100%	Bez ograniczeń	Brak
Portugalia	100%	Bez ograniczeń	Brak
Rumunia	100%	Bez ograniczeń. Leczenie MIZS lekami biologicznymi na podstawie protokołu dawkowania (Wskazanie wprowadzone do listy refundacyjnej w I kwartale 2017 r.)	Brak
Słowacja	Nier refundowany	–	–
Słowenia	Nier refundowany	–	–
Szwajcaria	100%	Bez ograniczeń	Brak
Szwecja	100%	Bez ograniczeń	Brak

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Węgry	Nier refundowany	–	–
Wielka Brytania	Nier refundowany	–	–
Włochy	Nier refundowany	–	–

\*Dla tego produktu dostępna jest ograniczona refundacja podstawowa lub specjalna. Podstawowa kwota refundacji wynosi 40% kosztu produktu, natomiast refundacja specjalna wynosi 5% kosztu produktu. Uprawnienie do uzyskania refundacji podstawowej i specjalnej nadawane jest wyłącznie na podstawie zaświadczenia lekarza. Oprócz tego, roczna maksymalna kwota wydatków bieżących wynosi 605,13 euro (w 2017 r.), poza którą pacjent otrzymuje dodatkową refundację i przez resztę roku dopłaca tylko 2,50 euro za każdy refundowalny lek. Średnia ogólna refundacja kosztów leku Simponi w 2016 r. wynosiła 95%.

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę Simponi 50 mg jest finansowany w 16 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W większości rozpatrywanych krajach nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 13.03.2018, znak PLR.4600.1427.2017.10.MC (data wpłynięcia do AOTMiT 20.03.2018), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Simponi, golimumab, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, 1 wstrzykiwacz 0,5 ml, EAN: 5909990717187 w ramach programu lekowego: „Leczenie golimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”.

### Problem zdrowotny

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) jest najczęstszą, przewlekłą chorobą tkanki łącznej wieku rozwojowego o podłożu immunologicznym. Według definicji ILAR MIZS to heterogenna grupa zapaleń stawów rozpoczynających się przed 16. rokiem życia i trwających co najmniej 6 tygodni.

Zapalenie wielostawowe (ang. polyarthritis) to zapalenie obejmujące pięć lub więcej stawów w pierwszych sześciu miesiącach od diagnozy. Zapalenie wielostawowe może przebiegać z dodatnim (RF+) lub ujemnym (RF-) wynikiem badania na obecność czynnika reumatoidalnego.

MIZS jest chorobą rzadką. Według dostępnych danych w Polsce liczba nowych zachorowań wynosi 7/100 000 dzieci rocznie. MIZS może wystąpić w każdym wieku, ale zachorowania <6 miesiąca życia są niezwykle rzadkie.

Szacuje się, że w skali globalnej zapadalność na wMIZS wynosi 1,6/100 000 dzieci, natomiast chorobowość 6,3/100 000 dzieci.

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej technologii wybrał adalimumab, etanercept oraz tocilizumab.

Wybór komparatora uznano za zasadny. Wybrane komparatory stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych oraz są technologiami medycznymi obecnie w Polsce refundowanymi. Komparatory przyjęte dla AKL, AE i BIA są spójne.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Simponi (golimumab) w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie metotreksatem (MTX).

W wyniku wyszukiwania badań pierwotnych zidentyfikowano jedno badanie kliniczne typu withdrawal trial (z randomizowanym odstawieniem leczenia aktywnego) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa golimumabu w porównaniu z placebo (GO-KIDS). Badanie GO-KIDS było poprawnie zaprojektowaną próbą kliniczną, podwójnie zaślepioną. Badanie charakteryzowało się niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego i uzyskało maksymalną punktację w skali Jadad.

Ponadto w wyniku wyszukiwania badań pierwotnych odnaleziono trzy randomizowane badania kliniczne komparatorów w porównaniu z placebo w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów: Lovell 2008a (badanie adalimumabu), Lovell 2000 (badanie etanerceptu) oraz CHERISH (badanie tocilizumabu). Wszystkie badania dotyczące komparatorów miały konstrukcję typu withdrawal trial.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono oddzielnie dla każdej fazy badania: faza wstępna, faza randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego, faza przedłużona oraz w przypadku bezpieczeństwa cały okres trwania badania.

#### FAZA I (WSTĘPNA): AKTYWNE LECZENIE WSZYSTKICH PACJENTÓW

Odpowiedź według kryteriów ACR Pedi (przedstawione wyniki dotyczą leków GOL, ADA, ETA oraz TOC)

ACR Pedi 30: porównywane leki (GOL, ADA, ETA) stosowane w leczeniu skojarzonym z MTX, charakteryzowały się podobną częstością odpowiedzi według kryterium ACR Pedi 30, na poziomie ok 90% (89 – 94%). Jeżeli były stosowane w monoterapii, poziom odpowiedzi ACR Pedi 30 był niższy i wynosił ok. 75%.

ACR Pedi 50: odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR Pedi 50 przy leczeniu skojarzonym z MTX wynosił ok. 80-90%. Przy monoterapii, odsetek ten był niższy i wynosił ok.64%.

ACR Pedi 70: odsetek pacjentów osiągających odpowiedź ACR Pedi 70 przy leczeniu skojarzonym z MTX wynosił ok. 60-70% Przy monoterapii, odsetek ten był niższy i wynosił ok. 36-46%.

ACR Pedi 90: odpowiedzi według kryterium ACR Pedi 90 uzyskało ok. 26-28% pacjentów leczonych monoterapią ADA lub leczeniem skojarzonym ADA lub TOC (różnice między monoterapiami, a leczeniem skojarzonym nie były tak widoczne, jak w przypadku punktów końcowych ACR Pedi 30, 50, 70). W przypadku grupy otrzymującej GOL+MTX, odpowiedź ACR Pedi 90 uzyskało ponad 36% pacjentów.

#### Poprawa według poszczególnych składowych kryterium ACR Pedi

Liczba stawów z aktywnym zapaleniem stawów: leki stosowane w leczeniu skojarzonym z MTX charakteryzowały się podobnym poziomem odpowiedzi – redukcja liczby stawów z aktywnym zapaleniem o ok. 70-80% (w tym 80,3% redukcji dla GOL). Leki stosowane w monoterapii charakteryzowały się niższym poziomem redukcji – o ok. 56%.

Liczba stawów z ograniczeniem ruchomości: leki stosowane w leczeniu skojarzonym z MTX charakteryzowały się podobnym poziomem odpowiedzi – redukcja liczby stawów z aktywnym zapaleniem o ok. 65% (63-65,5%). Leki stosowane w monoterapii charakteryzowały się niższym poziomem redukcji, przy czym dla ADA wyniosła ona 44%, zaś dla ETA – 23%. Różnica pomiędzy wynikami obu monoterapii może wynikać z wyjściowo wyższej liczby stawów z ograniczeniem ruchomości (o ponad 50%) w badaniu Lovell 2000.

#### Ogólna ocena aktywności choroby według lekarza

Terapie skojarzone z MTX cechowała poprawa ogólnej oceny aktywności według lekarza o ok. 70-75% (w tym 76% dla GOL). Monoterapie cechowała mniejsza poprawa (60-64%).

#### Ogólna ocena dobrostanu dziecka według rodzica

Cztery z pięciu analizowanych grup (z wyjątkiem ADA+MTX) charakteryzowały się poprawą ogólnej oceny dobrostanu dziecka w ocenie rodzica o 50%.

#### Funkcjonowanie fizyczne według wskaźnika niepełnosprawności kwestionariusza CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire-Disability Index)

Monoterapie charakteryzowały się mniejszą poprawą w zakresie funkcjonowania fizycznego mierzonego wskaźnikiem CHAQ-DI niż terapie skojarzone (34-37%). W odniesieniu do terapii skojarzonych widoczne było duże zróżnicowanie – od 41 (GOL) do 64% (ADA).

#### Ocena markerów stanu zapalnego – OB lub CRP

Wszystkie leki powodowały redukcję poziomu markerów stanu zapalnego. Redukcja w odniesieniu do GOL była relatywnie najmniejsza (średnio 13%).

#### Odsetek pacjentów z nieaktywnym MIZS

Jedynie w badaniu GO-KIDS oceniano odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą. Nieaktywna choroba zdefiniowana została jako jednoczesne spełnienie następujących kryteriów: ocena lekarza poniżej 0,5 (w skali 0-10), brak stawów z aktywnym zapaleniem, brak objawów takich jak wysypka, gorączka, powiększenie węzłów chłonnych, śledziony lub wątroby, brak zapalenia błony naczyniowej oka oraz wynik OB. poniżej 20 mm/h oraz czas trwania porannej sztywności poniżej 15 minut.

Po 16 tygodniach terapii GOL nieaktywną chorobą charakteryzowało się 59 z 173 (34,1%) uczestników badania GO-KIDS.

#### **FAZA II: RANDOMIZOWANE ODSTAWIENIE LECZENIA AKTYWNEGO**

#### Odsetek pacjentów z zaostrzeniem choroby oraz czas do zaostrzenia choroby

W przypadku badania GO-KIDS nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie między grupą z kontynuacją leczenia aktywnego, a grupą z odstawieniem leczenia aktywnego.

#### Odpowiedź według kryteriów ACR Pedi

ACR Pedi 30: w przypadku badania GO-KIDS nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie między grupą z kontynuacją leczenia aktywnego, a grupą z odstawieniem leczenia aktywnego.

ACR Pedi 50: w przypadku badania GO-KIDS nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie między grupą z kontynuacją leczenia aktywnego, a grupą z odstawieniem leczenia aktywnego.

ACR Pedi 70: w przypadku badania GO-KIDS nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie między grupą z kontynuacją leczenia aktywnego, a grupą z odstawieniem leczenia aktywnego.

ACR Pedi 90: w przypadku badania GO-KIDS nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie między grupą z kontynuacją leczenia aktywnego, a grupą z odstawieniem leczenia aktywnego.

#### Odsetek pacjentów z remisją MIZS

Jedynie w badaniu GO-KIDS raportowano odsetek pacjentów z remisją choroby w fazie II. Była ona zdefiniowana jako nieaktywna choroba, utrzymująca się nieprzerwanie przez co najmniej 6 miesięcy, w trakcie przyjmowania leków. Jeżeli pacjent uzyskał remisję w fazie II, zgodnie z protokołem badania, nie kontynuowano u niego leczenia w fazie przedłużonej.



Na przestrzeni fazy II remisję osiągnęło 10 z 78 (12,8%) pacjentów zrandomizowanych w fazie II do utrzymania leczenia aktywnego oraz 9 z 76 (11,8%) pacjentów zrandomizowanych w fazie II do odstawienia leczenia aktywnego stosowanego w fazie wstępnej. Różnica między grupami nie była statystycznie istotna.

#### FAZA III (PRZEDŁUŻONA): AKTYWNE LECZENIE WSZYSTKICH PACJENTÓW

Odpowiedź według kryteriów ACR Pedi (przedstawione wyniki dotyczą leków GOL, ADA, ETA oraz TOC)

ACR Pedi 30: długotrwałe leczenie aktywne prowadziło do uzyskania odpowiedzi ACR Pedi 30 u ok. 60 do 90% pacjentów.

ACR Pedi 50: długotrwałe leczenie aktywne prowadziło do uzyskania odpowiedzi ACR Pedi 50 u ok. 60 do 90% pacjentów. W badaniu GO-KIDS wszyscy pacjenci, którzy osiągnęli 30% kryterium poprawy, osiągnęli jednocześnie poprawę o co najmniej 50%.

ACR Pedi 70: długotrwałe leczenie aktywne prowadziło do uzyskania odpowiedzi ACR Pedi 70 u co najmniej 50% leczonych pacjentów (od ok. 50 do 75% chorych). W przypadku obu grup GOL było to ok. 2/3 leczonych.

ACR Pedi 90: kryterium ACR Pedi 90 raportowano w fazach przedłużonych badań GOL i ADA. Odpowiedź ACR Pedi 90 uzyskało ok. 50-55% leczonych.

#### Odsetek pacjentów z nieaktywnym MIZS

Jedynie w badaniu GO-KIDS oceniano odsetek pacjentów z nieaktywną chorobą. Nieaktywna choroba zdefiniowana została jako jednoczesne spełnienie następujących kryteriów: ocena lekarza poniżej 0,5 (w skali 0-10), brak stawów z aktywnym zapaleniem, brak objawów takich jak wysypka, gorączka, powiększenie węzłów chłonnych, śledziony lub wątroby, brak zapalenia błony naczyniowej oka oraz wynik OB. poniżej 20 mm/h oraz czas trwania sztywności porannej poniżej 15 minut.

Po 96 tygodniach badania GO-KIDS, nieaktywną chorobą charakteryzowało się 33 z 69 (47,8%) pacjentów zrandomizowanych w fazie II do utrzymania leczenia aktywnego (w sumie 96 tygodni nieprzerwanej terapii GOL) oraz 27 z 64 (42,2%) pacjentów zrandomizowanych w fazie II do odstawienia leczenia aktywnego stosowanego w fazie wstępnej (min. 48 tygodni nieprzerwanej terapii GOL).

#### Odsetek pacjentów z remisją MIZS

Jedynie w badaniu GO-KIDS raportowano odsetek pacjentów z remisją choroby w fazie III. Była ona zdefiniowana jako nieaktywna choroba, utrzymująca się nieprzerwanie przez co najmniej 6 miesięcy, w trakcie przyjmowania leków. Jeżeli pacjent uzyskał remisję w fazie II, zgodnie z protokołem badania, nie kontynuowano u niego leczenia w fazie przedłużonej.

Na przestrzeni całego badania, remisję osiągnęło 35 z 78 (44,9%) pacjentów zrandomizowanych w fazie II do utrzymania leczenia aktywnego oraz 33 z 76 (43,4%) pacjentów zrandomizowanych w fazie II do odstawienia leczenia aktywnego stosowanego w fazie wstępnej.

#### Wskaźnik aktywności MIZS (JADAS71-ESR)

Długotrwałe leczenie GOL doprowadziło do ograniczenia aktywności MIZS wyrażanej wskaźnikiem aktywności młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ang. *Juvenile Arthritis Disease Activity Score, JADAS71*; zakres skali od 0 do 101). Pacjenci zrandomizowani w fazie II do utrzymania leczenia aktywnego osiągnęli wskaźnik JADAS71-ESR na poziomie średnio 5,1 (SD= 11,8), startując z wyjściowego poziomu 25,7 (SD= 12,8), natomiast pacjenci zrandomizowani w fazie II do odstawienia leczenia aktywnego stosowanego w fazie wstępnej osiągnęli wskaźnik JADAS71-ESR na poziomie średnio 5,2 (SD= 10,8), startując z wyjściowego poziomu 25,6 (SD= 11,4).

Ponadto patrz ograniczenia AKL przedstawione w rozdziale 4.1.3.1. „Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy” oraz 4.1.4. „Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy”.

### **Analiza bezpieczeństwa**

#### FAZA I (WSTĘPNA): AKTYWNE LECZENIE WSZYSTKICH PACJENTÓW

##### Golimumab

Podczas fazy wstępnej co najmniej jedno zdarzenie niepożądane odnotowano u 118 pacjentów (68,2%). Najczęściej zgłaszano zdarzenia niepożądane należące do grup takich jak: infekcje i zakażenia (38,7%) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (19,7%). Co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane wystąpiło u 8 pacjentów (4,6%). Reakcja w miejscu iniekcji leku wystąpiła u 10 pacjentów (5,8%). Czterech pacjentów (2,3%) przerwało terapię z powodu zdarzeń niepożądanych.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w fazie wstępnej badania wynosiła 564,7 na 100 pacjentolat. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w fazie wstępnej badania wynosiła 16,8 na 100 pacjentolat.

### Golimumab vs. komparatory

W badaniu golimumabu oraz tocilizumabu częstość występowania zdarzeń niepożądanych na 100 pacjentolat jest podobna. Największą częstość występowania zdarzeń niepożądanych w przeliczeniu na 100 pacjentolat odnotowano w badaniu adalimumabu (w badaniu podana została wartość na pacjenotrok).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych podczas fazy wstępnej w badaniu golimumabu i badaniu tocilizumabu była zbliżona, z wyjątkiem zapalenia nosogardła, które wystąpiło u znacznie mniejszego odsetka pacjentów leczonych golimumabem (9,2%) niż tocilizumabem (17,1%). Natomiast w fazie wstępnej badania etanerceptu odnotowano znacznie większą częstość występowania: infekcji górnych dróg oddechowych, wymiotów, nudności, ból brzucha, bólu głowy oraz reakcji w miejscu iniekcji w porównaniu z badaniem golimumabu.

### FAZA II: RANDOMIZOWANE ODSTAWIENIE LECZENIA AKTYWNEGO

#### Golimumab

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa golimumabu w porównaniu z placebo wykazała IS mniejszą szansę wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem (OR=0,45; 95%CI: 0,20; 0,98; p=0,0453; RD=-13,56; 95%CI:-26,53; -0,60; p=0,0403) oraz zaburzeń ogólnych łącznie (OR=0,37; 95%CI:0,14; 0,96; p=0,0406; RD=-12,08; 95%CI: -23,22; -0,93; p=0,0337) w grupie kontynuujących leczenie golimumabem. Analiza poszczególnych zdarzeń niepożądanych wskazała większą częstość występowania bólu brzucha w grupie placebo niż w grupie golimumabu (1,3% vs 9,2%; p=0,033). Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych nie wykazano IS różnic między grupami.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu GO-KIDS wynosiła 358,5 na 100 pacjentolat w grupie golimumabu oraz 526,6 na 100 pacjentolat w grupie placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z częstością 32,5 na 100 pacjentolat w grupie placebo oraz 17,1 na 100 pacjentolat w grupie golimumabu.

#### Porównanie pośrednie bezpieczeństwa golimumabu i komparatorów

##### *Golimumab vs adalimumab*

Poniżej zestawiono wyniki porównania pośredniego bezpieczeństwa golimumabu (w skojarzeniu z metotreksatem) i adalimumabu (w skojarzeniu z metotreksatem) dla zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach obu leków. W ramach porównania pośredniego nie wykazano różnic IS między interwencjami pod względem ryzyka wystąpienia analizowanych zdarzeń niepożądanych. Ograniczeniem porównania jest to, iż dane z badania golimumabu dotyczą wszystkich zdarzeń niepożądanych, natomiast dane z badania adalimumabu przedstawiają inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane.

##### *Golimumab vs etanercept*

Ze względu na ograniczoną ilość danych dotyczących bezpieczeństwa z fazy randomizowanej badania etanerceptu nie jest możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego bezpieczeństwa golimumabu i etanerceptu.

##### *Golimumab vs tocilizumab*

W ramach porównania pośredniego nie wykazano różnic IS między grupami pod względem ryzyka wystąpienia analizowanych zdarzeń niepożądanych.

### FAZA III (PRZEDŁUŻONA): AKTYWNE LECZENIE WSZYSTKICH PACJENTÓW

#### Golimumab

Wyniki bezpieczeństwa dotyczą 145 pacjentów, którzy zostali włączeni do fazy przedłużonej po fazie randomizowanej. Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane wystąpiło u 115 pacjentów (79,3%). Co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane wystąpiło u 20 pacjentów (13,8%).

##### Golimumab vs etanercept

Porównanie bezpieczeństwa z faz przedłużonych badań golimumabu i etanerceptu dotyczy podobnego czasu stosowania terapii (ponad 2 lata). Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych podczas faz przedłużonych badań golimumabu i etanerceptu była podobna. W badaniu golimumabu 13,8% pacjentów doznało ciężkich zdarzeń niepożądanych a w badaniu etanerceptu 15,5% pacjentów. W obu badaniach podczas faz przedłużonych najczęściej występującymi zdarzeniami niepożadanymi były: infekcje górnych dróg oddechowych, ból głowy, ból brzucha, nudności oraz gorączka.

### CAŁY OKRES TRWANIA BADANIA

#### Golimumab

Wyniki dotyczą 173 pacjentów, którzy zostali włączeni do badania. W trakcie badania GO-KIDS co najmniej jedno zdarzenie niepożądane wystąpiło u 160 (92,5%) pacjentów, natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 39 (22,5%) pacjentów. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożadanymi były: infekcje górnych dróg

oddechowych (28,3%), zapalenie nosa i gardła (25,4%), zaostrzenie MIZS (22,5%) oraz wymioty (14,5%). Szesnastu (9,2%) pacjentów przerwało terapię z powodu zdarzeń niepożądanych.

#### Golimumab vs adalimumab

Ograniczeniem porównania bezpieczeństwa golimumabu i adalimumabu z całego okresu trwania badań jest porównanie nie w pełni przystających do siebie danych. Częstości występowania zdarzeń niepożądanych golimumabu uwzględniają również ciężkie zdarzenia niepożądane. Natomiast częstości występowania zdarzeń niepożądanych adalimumabu dotyczą wyłącznie innych niż ciężkie zdarzenia niepożądane.

Profile bezpieczeństwa golimumabu i adalimumabu są zbliżone. Co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego podczas całego okresu trwania badań doświadczyło ok. 90% pacjentów w obu badaniach. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 22,5% pacjentów leczonych golimumabem i 18,3% pacjentów leczonych adalimumabem.

Najczęściej występującymi infekcjami w obydwu badaniach były infekcje górnych dróg oddechowych oraz zapalenie nosogardła. Ponadto w obu badaniach pacjenci doświadczali zdarzeń niepożądanych zaliczanych do grupy zdarzeń żołądkowo-jelitowych (wymioty, nudności), przy czym w badaniu adalimumabu nie odnotowano bólów brzucha.

Ponadto patrz ograniczenia AKL przedstawione w rozdziale 4.1.3.1. „Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy” oraz 4.1.4. „Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy”.

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

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy jest ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Simponi (golimumab), w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) u dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg, w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08). Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA) oraz dodatkowo analizę ilorazu kosztu i efektu porównywanych technologii.

Wybór komparatorów dokonany przez Wnioskodawcę należy uznać za zasadny, jako komparator wybrano adalimumab, tocilizumab i etanercept. Adalimumab, etanercept oraz tocilizumab są refundowane w ramach programu lekowego B.33. „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”. W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej golimumab byłby technologią stosowaną w tej samej linii leczenia oraz w tym samym programie lekowym.

Wnioskodawca wybrał analizę minimalizacji kosztów, jako technikę analityczną uzasadniając wybór wynikami badań przedstawionymi w analizie klinicznej, wskazującymi na równoważność golimumabu w porównaniu z adalimumabem, tocilizumabem i etanerceptem w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa. Jednakże w ocenie analityków należy mieć na uwadze ograniczenia dot. analizy klinicznej – patrz rozdział 4.1.4 Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy.

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty różnicujące oceniane technologie medyczne: koszty leków biologicznych oraz koszty podania leków. Tym samym nie uwzględniono kosztów nieróżnicujących takich jak: kosztu kwalifikacji pacjenta do leczenia biologicznego w programie, kosztów monitorowania i oceny skuteczności leczenia w programie, kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych, kosztów metotreksatu oraz jego podania (lub w przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu innych wymienionych w programie leków modyfikujących przebieg choroby/immunosupresyjnych w obowiązującej dawce).

Jednym z ograniczeń analizy jest fakt, iż według ChPL golimumab należy podawać dzieciom o masie ciała powyżej 40 kg w dawce 50 mg na dawkę, podczas gdy w badaniu dawka była zależna od powierzchni ciała pacjenta a 50 mg było dawką maksymalną.

Wnioskodawca założył, że 19,8% pacjentów będzie przyjmowała etanercept raz w tygodniu na podstawie publikacji Prince 2009. Brak jest danych na temat stosowania schematów dawkowania etanerceptu w Polsce. Przy założeniu, że [ ] pacjentów stosuje schemat dawkowania raz w tygodniu koszty łączne etanerceptu i golimumabu zrównują się.

Również przyjęcie scenariusza A2 analizy wrażliwości, w którym założono odsetek podań ambulatoryjnych golimumabu, adalimumabu i etanerceptu równy 50%, a odsetek podań szpitalnych tocilizumabu równy 50%, prowadzi do zmiany wnioskowania względem analizy podstawowej.

Ponadto na stronie EMA (European Medicines Agency) odnaleziono informację, iż obok produktu leczniczego Humira, zarejestrowane są cztery preparaty, których substancją czynną jest adalimumab (tj. Amgevita, Cyltezo, Imraldi, Solymbic; wszystkie zarejestrowane w 2017 r.). Także Wnioskodawca, w analizie racjonalizacyjnej

(rozdz. 7. „Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę”), wykorzystał oszczędności wynikające z wprowadzenia odpowiedników dla leku Humira. W przypadku włączenia na listę leków refundowanych ww. odpowiedników, koszty adalimumabu mogą ulec zmniejszeniu, wpływając tym samym na wyniki inkrementalne analizy dla porównania adalimumabu z golimumabem.

W celu ustalenia kosztu adalimumabu Wnioskodawca wykorzystał sposób dawkowanie zawarty w ChPL Humira aktualnym na dzień złożenia wniosku refundacyjnego (oszacowana średnia dawka adalimumabu w jednej dawce wyniosła 39,6 mg). W dniu 08.12.2017 r. została wprowadzona zmiana w sposobie dawkowanie preparatu Humira. Zgodnie z dokumentem EPAR 2017, u pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, o masie ciała powyżej 30 kg, stosuje się dawkę adalimumabu wynoszącą 40 mg co drugi tydzień. Oznacza to zwiększenie zużycia adalimumabu i tym samym kosztów, związanych z leczeniem pacjentów we wnioskowanym wskazaniu o około 1% (wzrost stosowanej dawki pojedynczej z 39,6 mg do 40,0 mg). Niewielki wzrost, o 1%, zużyci adalimumabu wpływa w niewielkim stopniu na zmianę wyniku inkrementalnego analizy ekonomicznej.

Wnioskodawca w analizach 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. Przy założeniu ceny leku etanercept zgodnie z aktualnym komunikatem DGL z 23 maja 2018 koszt 1 mg etanerceptu wynosi 11,90 PLN (koszt etanerceptu zaimplementowany w analizie podstawowej Wnioskodawcy wyniósł 14,66 PLN za 1 mg). Koszty adalimumabu oraz tocilizumabu pozostały na takim samym poziomie w porównaniu z kosztami ww. leków uwzględnionymi w analizach Wnioskodawcy. Z tego względu uznano, iż zasadne będzie przeprowadzenie obliczeń własnych z których wynika, że koszty całkowite rocznej terapii golimumabem będą wyższe od kosztów terapii z zastosowaniem tocilizumabu i etanerceptu, natomiast pozostaną niższe od kosztów terapii adalimumabem. Patrz rozdział 5.3.4 Obliczenia własne Agencji.

Przy szacowaniu kosztów stosowania komparatorów, których sposób dawkowania jest zależny od masy ciała pacjentów, założono brak możliwości wystąpienia strat związanych z różnicą między zawartością substancji czynnej w opakowaniu leku, a dawką stosowaną przez pacjenta. Może to prowadzić do niedoszacowania kosztów komparatorów, a tym samym do niedoszacowania kosztów inkrementalnych w analizie. Założenie o braku uwzględnienia strat leków, których dawkowanie zależy od masy ciała, jest założeniem konserwatywnym.

W przypadku nieuwzględnienia RSS koszty całkowite rocznej terapii golimumabem wyniosą 47 828,16 PLN i będą wyższe od kosztów rocznej terapii adalimumabem, etanerceptem i tocilizumabem o odpowiednio 2 202,29 PLN, 2 878,43 PLN i 9 432,46 PLN. W powyższym wariancie współczynnik CUR dla golimumabu wyniósł 73 581,78 PLN/QALY i był wyższy od współczynników CUR dla adalimumabu, etanerceptu i tocilizumabu o odpowiednio 3 388,14 PLN/QALY, 4 428,35 PLN/QALY i 14 511,48 PLN/QALY. W tym wariancie analizy cena golimumabu została przyjęta na podstawie Obwieszczenia MZ, a ceny komparatorów obliczono na podstawie Komunikatu DGL za kwiecień 2017 r. (ceny uwzględniające aktualnie funkcjonujące instrumenty podziału ryzyka dla komparatorów).

Analiza uwzględniająca zaproponowany RSS wykazała, iż koszty całkowite rocznej terapii golimumabem wyniosą

Analiza progowa dla wariantu podstawowego wykazała, że koszty terapii golimumabem zrównają się z kosztami leczenia adalimumabem, etanerceptem i tocilizumabem dla ceny zbytu netto równej odpowiednio: 3 261,16 PLN, 3 211,47 PLN i 2 729,84 PLN.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Populację docelową, wskazaną w analizie Wnioskodawcy stanowią dzieci cierpiące na wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o masie ciała powyżej 40 kg, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie metotreksatem. Populacja docelowa, uwzględniona w analizie Wnioskodawcy, odpowiada populacji, w której lek został zarejestrowany.

Koszt leku Simponi (golimumab) w ramach uzgodnionego programu lekowego oszacowano w scenariuszu podstawowym na [bez RSS (z RSS)]: 1,98 mln PLN ( ) w 1 roku oraz na 3,60 mln PLN ( ) w 2 roku obowiązywania decyzji o objęciu refundacją.

Wprowadzenie finansowania preparatu Simponi w ramach UPL będzie wiązało się z:

- dodatkowymi wydatkami NFZ wynoszącymi 0,19 mln PLN w 1 roku i 0,34 mln PLN w 2 roku, w scenariuszu bez uwzględnienia RSS;

Kluczowy wpływ na kierunek wyników analizy wpływu na budżet mają przyjęte koszty komparatorów oraz założenia odnośnie liczby i sposobu określania kosztu podania leków.

Biorąc pod uwagę wątpliwości dotyczące: kosztu etanerceptu w świetle aktualnego Komunikatu DGL za luty 2018 r. (patrz rozdział 6.3.3. „Obliczenia własne Agencji”), możliwości wprowadzenia na listę leków refundowanych odpowiedników preparatu Humira oraz braku precyzyjnych danych na temat rozliczania kosztów podania komparatorów w Polsce, istnieje prawdopodobieństwo, iż wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy mogą być niedoszacowane.

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Uwagi do zapisów programu lekowego przedstawiono w rozdziale 8 AWA.

#### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje negatywne. We wszystkich rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na brak przedłożenia wniosku, w przedmiotowym wskazaniu, przez podmiot odpowiedzialny. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 9 AWA.



## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez Wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 78. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>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.</p>	NIE	<p>Patrz ograniczenia AWA przedstawione w rozdziale 5.3. „Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy” i 6.3. „Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy”.</p>
<p>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 &lt; 40 kg, którzy nie spełniają kryterium włączenia do uzgodnionego programu lekowego.</p>	NIE	<p>Patrz ograniczenia AWA przedstawione w rozdziale 4.1.3.1. „Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy” oraz 4.1.4. „Ocena syntezy wyników systematycznym Wnioskodawcy”.</p>
<p>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.</p>	NIE	<p>Pomimo nie przeprowadzenia przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, w oszacowaniach Wnioskodawcy wykorzystano tą samą wartość użyteczności stanów zdrowia dla porównywanych terapii. Tym samym nie jest to parametr różnicujący i nie wpływa na wnioskowanie z analizy.</p>



## 13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

### Analiza kliniczna:

- W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań pierwotnych nie odnaleziono badań dla golimumabu oraz komparatorów przeprowadzonych wyłącznie w populacji pediatrycznej z wMIZS o masie ciała co najmniej 40 kg. Z tego względu do analizy klinicznej włączono badania pierwotne analizowanych technologii medycznych przeprowadzone w populacji szerszej od wnioskowanej, czyli uwzględniającej również dzieci z niższą masą ciała. Tym samym analiza kliniczna nie jest w pełni zgodna z zapisami uzgodnionego programu lekowego.
- Nie odnaleziono badań dla golimumabu oraz komparatorów, w których dawkowanie było w pełni zgodne z dawkowaniem w ChPL. Tym samym analiza kliniczna nie jest w pełni zgodna z zapisami uzgodnionego programu lekowego oraz refundowanego programu lekowego B.33. „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”.

## 14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
<b>CHERISH</b>	Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2015; 74; 1110–1117.
<b>GO-KIDS</b>	Brunner HI, Ruperto N, Tzaribachev N, et al. Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised withdrawal trial. <i>Ann Rheum Dis</i> . 2017; 0; 1-9.
<b>Lovell 2000</b>	Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. <i>The New England Journal of Medicine</i> . 2000; 342; 763-769.
<b>Lovell 2008a</b>	Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et al. Adalimumab with or without Methotrexate in Juvenile Rheumatoid Arthritis. <i>The New England Journal of Medicine</i> . 2008; 359; 810-820.
<b>Tarkiainen 2015</b>	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. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2015;54(7):1170-6.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
<b>ACR 2011</b>	Beukelman T, et al. American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Initiation and Safety Monitoring of Therapeutic Agents for the Treatment of Arthritis and Systemic Features. <i>Arthritis Care &amp; Research</i> , 2011; 63:4, 465-482.
<b>ACR 2013</b>	Ringold S, et al. Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. <i>Arthritis &amp; Rheumatism</i> , 2013; 65: 10, 2499-2512.
<b>AWMSG 2016</b>	The All Wales Medicines Strategy Group. Golimumab (Simponi®) solution for injection. Merck Sharp & Dohme Ltd September 2016. Reference No. 1324. <a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/grabber?resId=2353">http://www.awmsg.org/awmsgonline/grabber?resId=2353</a> [dostęp 09.05.2018 r.]
<b>CRA 2016</b>	Cellucci T. et al. Management of Juvenile Idiopathic Arthritis 2015: A Position Statement from the Pediatric Committee of the Canadian Rheumatology Association. <i>J Rheumatol</i> 2016;43;1773-1776.
<b>GSPR 2012</b>	Dueckers G, et al. Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. <i>Clinical Immunology</i> , 2012; 142, 176–193.
<b>HAS 2016</b>	Haute Autorité de Santé (HAS). Commission de la Transparence. Avis 30 novembre 2016. Golimumab. L'avis de la Commission de la Transparence adopté le 9 novembre 2016 a fait l'objet d'observations écrites examinées le 30 novembre 2016. <a href="https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15690_SIMPONI_PIS_EI_NON_DEMANDEE_AvisPostObs_CT15690.pdf">https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15690_SIMPONI_PIS_EI_NON_DEMANDEE_AvisPostObs_CT15690.pdf</a> [dostęp 09.05.2018 r.]
<b>PGE 2016</b>	Rutkowska-Sak L., Gietka P., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. <i>Reumatologia</i> 2016 supp 1: 76-79
<b>PSR/RSPSSP 2012</b>	Santos MJ, et al. Portuguese recommendations for the use of biological therapies in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis – December 2011 update. <i>Acta Reumatol Port</i> . 2012; 37: 48-68.
<b>PSR/RSPSSP 2016</b>	Santos MJ, et al. 2016 update of the Portuguese recommendations for the use of biological therapies in children and adolescents with Juvenile Idiopathic Arthritis. <i>Acta Reumatol Port</i> . 2016; 41: 194-212.
<b>RACGP 2009</b>	Clinical guideline for the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis. The Royal Australian College of General Practitioners, 2009.
<b>SMC 2016</b>	Scottish Medicine Consortium (SMC). Statement of Advice: golimumab (Simponi®) 50 mg solution for injection. (No: 1199/16). Published 10 October 2016. <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1787/golimumab_simponi_non_sub_final_sept_2016_for_webste.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1787/golimumab_simponi_non_sub_final_sept_2016_for_webste.pdf</a> [dostęp 09.05.2018 r.]
<b>ZEKK 2009</b>	Rutkowska-Sak L, et al. Stanowisko Zespołu Ekspertów ds. Reumatologii Dziecięcej przy Konsultancie Krajowym w Dziedzinie Reumatologii dotyczące terapii biologicznej w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. <i>Reumatologia</i> 2009; 47, 3: 111–115.
<b>ZEKK 2013</b>	Rutkowska-Sak L, et al. Przewlekłe zapalenie stawów – przejście od reumatologa pediatry do reumatologa dorosłych. Zalecenia Zespołu Ekspertów przy Konsultancie Krajowym w dziedzinie reumatologii (zalecenia w kontekście uwarunkowań związanych z przestrzeganiem zapisów programów terapeutycznych). <i>Reumatologia</i> 2013; 51, 4: 259-264.
Analiza ekonomiczna	
<b>Prince 2009</b>	Prince FHM, Twilt M, ten Cate R, et al. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: the Dutch national register. <i>Ann Rheum Dis</i> 2009;68:635–641.
<b>Prince 2010</b>	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. <i>Ann Rheum Dis</i> 2010;69:138–42.
<b>Prince 2011</b>	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. <i>Rheumatology</i> 2011;50:1131–6.
<b>Shepherd 2016</b>	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. <i>Health Technol Assess</i> 2016;20(34).
<b>Żuber 2011</b>	Żuber Z., Długoterminowa ocena bezpieczeństwa i skuteczności leczenia biologicznego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów – prezentacja polskiego rejestru elektronicznego, <i>Reumatologia</i> 2011;49,1:10-15.

## Pozostałe publikacje

<b>AWA adalimumab w MIZS 2014</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych. Analiza weryfikacyjna nr AOTM-OT-4351-26/2014. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie adalimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M08)”. 6 listopad 2014
<b>ChPL Enbrel</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel. <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf</a> [dostęp 09.05.2018 r.]
<b>ChPL Humira</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira. <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf</a> [dostęp 09.05.2018 r.]
<b>ChPL RoActemra</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego RoActemra. <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000955/WC500054890.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000955/WC500054890.pdf</a> [dostęp 09.05.2018 r.]
<b>ChPL Simponi</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Simponi. <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf</a> [dostęp 09.05.2018 r.]
<b>Du Bois 1916</b>	DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Arch Intern Medicine. 1916; 17:863-71.
<b>EPAR 2017</b>	European Medicines Agency. Assessment report. Humira. International non-proprietary name: adalimumab. Procedure No. EMEA/H/C/000481/X/0164/G. 12 October 2017. EMA/CHMP/829007/2017. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000481/WC500240431.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000481/WC500240431.pdf</a> [dostęp: 17.05.2018 r.]
<b>Komunikat DGL Luty 2018</b>	Komunikat Departamentu Gospodarki Lekami z 23.05.2018 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 luty 2018 r.
<b>Komunikat DGL Styczeń - Kwiecień 2017</b>	Komunikat Departamentu Gospodarki Lekami z 21.07.2017 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. <a href="http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komun_kat-dgl_7026.html">http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komun_kat-dgl_7026.html</a> [dostęp: 21.05.2018 r.]
<b>Obwieszczenie MZ na 1 lipca 2017</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2017 r. w sprawie wykazu zrefundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2017 (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.71)
<b>Obwieszczenie MZ na 1 maja 2018</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu zrefundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2018 (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.32).
<b>Prince 2009</b>	Prince FHM, Twilt M, ten Cate R, et al. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: the Dutch national register. Ann Rheum Dis 2009;68:635–641.
<b>Protokół nr 100 Zespołu Koordynacyjnego</b>	Protokół nr 100 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych z 24 maja 2017 roku. <a href="http://www.nfz.gov.pl/download/gfx/nfz/pl/defaultaktualnosci/367/9/1/protokol_nr_100.pdf">http://www.nfz.gov.pl/download/gfx/nfz/pl/defaultaktualnosci/367/9/1/protokol_nr_100.pdf</a> [dostęp: 21.05.2018 r.]
<b>Protokół nr 109 Zespołu Koordynacyjnego</b>	Protokół nr 109 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych z 28 marca 2018 roku. <a href="http://www.nfz.gov.pl/download/gfx/nfz/pl/defaultaktualnosci/367/9/1/protokol_nr_109_.pdf">http://www.nfz.gov.pl/download/gfx/nfz/pl/defaultaktualnosci/367/9/1/protokol_nr_109_.pdf</a> [dostęp: 21.05.2018 r.]
<b>Puszczewicz 2010</b>	Puszczewicz M. (red.), Wie ka Interna Reumatologia, Smolewska E., Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, Medical Tribune Polska, Warszawa, 2010, str. 89-96
<b>Siatki centylowe „IMiD”</b>	Instytut Matki i Dziecka. Siatki centylowe do oceny rozwoju somatycznego dzieci i młodzieży. Opracowanie: Palczewska i Niedźwiecka. Warszawa 1999 <a href="http://i.wp.pl/a/i/szkola2/pdf/siatki_centylowe.pdf">http://i.wp.pl/a/i/szkola2/pdf/siatki_centylowe.pdf</a> [dostęp 09.05.2018 r.]
<b>Siatki centylowe „OLAF”</b>	Instytut-Pomnik Zdrowia Dziecka. Dane z ogólnopolskiego projektu OLAF. <a href="http://olaf.czd.pl/index.php?option=com_content&amp;view=article&amp;id=97:wyniki-projektu-siatki-centylowe&amp;catid=21:wyniki&amp;Itemid=22">http://olaf.czd.pl/index.php?option=com_content&amp;view=article&amp;id=97:wyniki-projektu-siatki-centylowe&amp;catid=21:wyniki&amp;Itemid=22</a> [dostęp 09.05.2018 r.]
<b>Thierry 2014</b>	Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemin F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. Joint Bone Spine, 2014; 81, 112-117.
<b>Uchwała Rady NFZ Nr 4/2017/III</b>	Uchwały Rady NFZ Nr 4/2017/III w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. z dnia 14 marca 2017 r.
<b>Umlawska 2008</b>	Umlawska W, Michałowska J, Podwysocka-Harasimowicz M. Ocena poziomu rozwoju fizycznego dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów. Endokrynologia, Diabetologia i Choroby Przemiany Materii Wieku Rozwojowego 2008, 14, 3, 161-164
<b>Żuber 2011</b>	Żuber Z., Długoterminowa ocena bezpieczeństwa i skuteczności leczenia biologicznego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów – prezentacja polskiego rejestru elektronicznego, Reumatologia 2011; 49, 1: 10–15

## 15. Załączniki

- Zał. 1. Strategie wyszukiwania Agencji
- Zał. 2. Analiza problemu decyzyjnego. Golimumab (Simponi) w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, [REDACTED], Warszawa, 2017.
- Zał. 3. Analiza efektywności klinicznej. Golimumab (Simponi) w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, [REDACTED], Warszawa, 2017.
- Zał. 4. Analiza ekonomiczna. Golimumab (Simponi) w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, [REDACTED], Warszawa, 2017.
- Zał. 5. Analiza wpływu na system ochrony. Golimumab (Simponi) w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, [REDACTED], Warszawa, 2017.
- Zał. 6. Analiza racjonalizacyjna. Golimumab (Simponi) w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, [REDACTED], Warszawa, 2017.
- Zał. 7. Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Simponi zgodnie z uwagami AOTMiT.
- Zał. 8. Uzgodniony projekt programu lekowego.

## Załącznik 9. Aktualnie refundowane technologie lekowe

Tabela 79. Aktualnie refundowane technologie alternatywne w leczeniu MIZS [Obwieszczenie MZ na 1 maja 2018 r.]

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	WDŚ
Adalimumabum	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 fioł. + 2 strz.	5909990005031	1050.1, blokery TNF - adalimumab	4 155,84	4 363,63	4363,63	B.33.; B.32.	bezpłatny	0
Adalimumabum	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. + 2 gaz kinasączone alkoholem	5909990005055	1050.1, blokery TNF - adalimumab	4 155,84	4 363,63	4363,63	B.35.; B.36.; B.33.; B.47.; B.32.	bezpłatny	0
Etanerceptum	Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce 25 mg	4 amp.-strzyk. 0,51 ml	5713219503747	1050.2, blokery TNF - etanercept	1 498,50	1 573,43	1 573,43	B.33.; B.35.; B.36.; B.47.	bezpłatny	0
Etanerceptum	Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce 50 mg	4 amp.-wstrz.po 1 ml	5713219479288	1050.2, blokery TNF - etanercept	2 997,00	3 146,85	3 146,85	B.33.; B.35.; B.36.; B.47.	bezpłatny	0
Etanerceptum	Benepali, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz.po 1 ml	5713219479295	1050.2, blokery TNF - etanercept	2 997,00	3 146,85	3 146,85	B.33.; B.35.; B.36.; B.47.	bezpłatny	0
Etanerceptum	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg	4 amp.-strz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	5909990618255	1050.2, blokery TNF - etanercept	3 996,00	4 195,80	3 146,85	B.35.; B.33.; B.36.; B.47.	bezpłatny	0
Etanerceptum	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	5909990712755	1050.2, blokery TNF - etanercept	3 996,00	4 195,80	3 146,85	B.35.; B.33.; B.36.; B.47.	bezpłatny	0
Etanerceptum	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	4 fioł. + 4 amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fioł. + 8 gazików	5909990777938	1050.2, blokery TNF - etanercept	1 998,00	2 097,90	1 573,43	B.35.; B.33.; B.36.; B.47.	bezpłatny	0
Etanerceptum	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml	4 fioł. + 4 amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fioł. + 8 gazików	5909990880881	1050.2, blokery TNF - etanercept	799,20	839,16	629,37	B.33.	bezpłatny	0
Etanerceptum	Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg	4 amp.-strzyk. 0,5 ml	9002260025770	1050.2, blokery TNF - etanercept	1 498,50	1 573,43	1 573,43	B.33.; B.35.; B.36.; B.47.	bezpłatny	0
Etanerceptum	Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	4 amp.-strzyk.	9002260025794	1050.2, blokery TNF - etanercept	2 997,00	3 146,85	3 146,85	B.33.; B.35.; B.36.; B.47.	bezpłatny	0

Etanerceptum	Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	4 wstrzykiwacze 1 ml	900226002 5787	1050.2, blokery TNF - etanercept	2 997,00	3 146,85	3 146,85	B.33.; B.35.; B.36.; B.47.	bezpłatny	0
Tocilizumabum	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	590999067 8259	1106.0, Tocilizumab	1 404,00	1 474,20	1 474,20	B.33.	bezpłatny	0
Tocilizumabum	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	590999067 8266	1106.0, Tocilizumab	2 808,00	2 948,40	2 948,40	B.33.	bezpłatny	0
Tocilizumabum	RoActemra, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	590999067 8273	1106.0, Tocilizumab	561,60	589,68	589,68	B.33.	bezpłatny	0
Tocilizumabum	RoActemra, roztwór do wstrzykiwań, 162 mg/ml	4 amp.-strz.	590276800 1075	1106.0, Tocilizumab	3 931,20	4 127,76	4 127,76	B.33.	bezpłatny	0