



Rekomendacja nr 57/2018

z dnia 15 czerwca 2018 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Simponi (golimumab), roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, 1 wstrzykiwacz 0,5 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie golimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Simponi (golimumab), roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, 1 wstrzykiwacz 0,5 ml, kod EAN: 5909990717187,

we wskazaniu: w ramach programu lekowego: „Leczenie golimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne krajowe i międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest niezasadne.

Analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leku Simponi oparto na jednym badaniu klinicznym - porównującym stosowanie golimumabu (GOL) z placebo (PLC) oraz 3 badaniach klinicznych - porównującym stosowanie komparatorów adalimumabu (ADA), etanerceptu (ETA) i tocilizumabu (TOC) z placebo.

Wyniki analizy skuteczności dla porównania bezpośredniego GOL vs PLC (badanie GO-KIDS) wskazują na brak różnic istotnych statystycznie między grupą golimumabu a placebo dla I-rzędowego – odsetek pacjentów z zaostrzeniem choroby, czas do zaostrzenia choroby oraz II-rzędowych punktów końcowych – odpowiedź na leczenie wg kryterium ACR Pedi 30, 50, 70, 90; odsetek pacjentów z remisją MIZS. Ponadto w przypadku ACR Pedi 30, 50 wyższe odsetki pacjentów z odpowiedzią na leczenie uzyskano w grupie placebo. W przypadku technologii alternatywnych dla większości z ww. punktów końcowych uzyskane wyniki były korzystniejsze względem placebo i wskazują one na przewagę adalimumabu, etanerceptu i tocilizumabu nad placebo.



W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa, w ramach porównania pośredniego nie wykazano różnic istotnych statystycznie między interwencjami pod względem ryzyka wystąpienia analizowanych zdarzeń niepożądanych. Przy czym ze względu na ograniczoną ilość danych dotyczących bezpieczeństwa z fazy randomizowanej badania etanerceptu nie jest możliwe przeprowadzenie porównania bezpieczeństwa GOL vs ETA. W badaniu rejestracyjnym dla leku Simponi nie raportowano zgonów. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Simponi najczęściej występujące zdarzenia niepożądane to zakażenia górnych dróg oddechowych (nosa, gardła lub krtani).

Należy podkreślić, że analiza kliniczna obarczona jest także innymi ograniczeniami. Głównym czynnikiem, który wpływa na wiarygodność wnioskowania jest brak badań dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia do programu lekowego. Badania uwzględnione w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii obejmują szerszą populację pacjentów, tj. również dzieci z wMIZS o masie ciała poniżej 40 kg. Ograniczeniem badań jest ich heterogeniczność (w zakresie konstrukcji, zasad realizacji fazy randomizowanego odstawienia, charakterystyki populacji). Zatem wyniki porównania z komparatorami należy traktować z dużą ostrożnością – porównanie nie daje bezpośredniego obrazu stosunku efektu do ryzyka golimumabu względem komparatorów. Brak jest danych o skuteczności praktycznej golimumabu.

W procesie rejestracji leku Simponi Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA) w 2017 roku wydała 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, 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.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że w przypadku nieuwzględnienia RSS koszty całkowite rocznej terapii golimumabem będą wyższe od kosztów rocznej terapii adalimumabem, etanerceptem i tocilizumabem. Analiza uwzględniająca zaproponowany RSS wykazała,

W rezultacie analizy wpływu na budżet płatnika oszacowano, że objęcie refundacją preparatu Simponi będzie wiązać się z perspektywy NFZ dodatkowymi wydatkami NFZ wynoszącymi 0,19 mln PLN w 1 roku i 0,34 mln PLN w 2 roku, w scenariuszu bez uwzględnienia RSS. Natomiast w przypadku uwzględnienia RSS wprowadzenie finansowania ocenianej technologii będzie wiązało się z [redacted] z perspektywy NFZ.

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 ekonomicznej i analizy wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzone przez wnioskodawcę mogą być niedoszacowane.

Ograniczeniem powyższych oszacowań jest niepewność związana z przyjętymi kosztami komparatorów oraz założeniami odnośnie liczby i sposobu określania kosztu podania leków.

Oceniana technologia należy do tzw. inhibitorów TNF- α (czynnik martwicy nowotworów, ang. tumor necrosis factor). Ww. grupa leków jest wymieniana w wytycznych klinicznych i opiniach ekspertów jako opcja terapeutyczna, która jest zalecana w leczeniu MIZS, u pacjentów z ciężkim i nawrotowym wMIZS z czynnikami złej prognozy, po nieskuteczności klasycznych systemowych leków modyfikujących przebieg choroby (ang. classic systemic disease-modifying antirheumatic drugs, csDMARDs).

Reasumując, Prezes Agencji mając na uwadze brak pełnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku względem komparatorów, brak danych dotyczących praktycznej skuteczności klinicznej, wątpliwości dotyczące bezpieczeństwa terapii oraz niepewność związaną ze zwiększeniem obciążeń budżetowych związanych z finansowaniem wnioskowanej technologii nie rekomenduje finansowania produktu leczniczego Simponi (golimumab) we wnioskowanym wskazaniu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Simponi (golimumab), roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, 1 wstrzykiwacz 0,5 ml, kod EAN: 5909990717187.

Proponowana cena zbytu netto – [REDACTED]. Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej – lek dostępny w ramach programu lekowego: „Leczenie golimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”. Proponowany poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie. Wnioskowano o wpisanie ocenianej technologii do istniejącej grupy grupy limitowej dla golimumabu (1050.4, blokery TNF – golimumab). Przedstawiono instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) jest najczęstszą, przewlekłą chorobą tkanki łącznej wieku rozwojowego o podłożu immunologicznym. Według definicji Międzynarodowej Ligi ds. Walki z Reumatyzmem (ang. International League Against Rheumatism, 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), łuszcycowe zapalenie stawów, zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien (ERA), niezróżnicowane zapalenie stawów. 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 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).

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.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ liczba 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 wynosiła odpowiednio 411 w 2014 r., 479 w 2015 r., 508 w 2016 r. oraz 611 w 2017 r.

Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione wytyczne kliniczne, wśród alternatywnych opcji leczenia wMIZS u pacjentów z ciężkim i nawrotowym wMIZS z czynnikami złej prognozy, po nieskuteczności csDMARD wymieniają oprócz golimumabu inne leki z grupy inhibitorów TNF- α , m.in. adalimumab, certolizumab, etanercept oraz tocilizumab i rytuksymab.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2018 (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)”.

Wnioskodawca jako komparatory dla golimumabu wskazał adalimumab, etanercept, tocilizumab, co w opinii Agencji należy uznać za zasadne. Wybrane komparatory stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych oraz są technologiami medycznymi obecnie w Polsce refundowanymi.

Opis wnioskowanego świadczenia

Substancja czynna golimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, tworzącym stabilne kompleksy o dużym powinowactwie zarówno do rozpuszczalnej, jak i przezbłonowej postaci ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- α), zapobiegając wiązaniu się TNF- α z jego receptorami.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), produkt Simponi jest zarejestrowany we wskazaniach:

- 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;
- 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;
- łuszczykowe zapalenie stawów (ang. Psoriatic arthritis) – w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX w leczeniu aktywnej i postępującej postaci łuszczykowego 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;

- spondyloartropatia osiowa (ang. Axial spondyloarthritis). Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ang. Ankylosing spondylitis). Produkt Simponi® jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na konwencjonalne leczenie;
- 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;
- 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.

W rozważanym przypadku wnioskowane wskazanie jest węższe w stosunku do zarejestrowanego wskazania, co wynika z ograniczeń programu lekowego.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Simponi (golimumab, GOL) 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). GOL porównywano z lekami refundowanymi w programie lekowym leczenia MIZS: adalimumabem (ADA), tocilizumabem (TOC) i etanerceptem (ETA).

Do analizy klinicznej włączono 4 badania kliniczne, w tym 1 badanie dla ocenianej technologii – porównujące golimumab z placebo (GO-KIDS). Uwzględniono także 3 badania dla komparatorów – porównujące odpowiednio adalimumab (Lovell 2008a), etanercept (Lovell 2000) i tocilizumab z placebo (CHERISH) w celu przeprowadzenia porównania pośredniego z GOL komparatorami.

Badania włączone do analizy klinicznej 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

zaślepiętej 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. 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.

Poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy:

- GO-KIDS:
 - międzynarodowe, wieloośrodkowe (33 ośrodki), randomizowane, podwójnie zaślepięte badanie typu withdrawal trial z otwartą fazą wprowadzającą oraz otwartą fazą przedłużoną;
 - interwencja: Faza I: GOL w dawce 30 mg/m² powierzchni ciała (maksymalnie 50 mg/dawka) co 4 tygodnie w postaci iniekcji podskórnej (N=173) oraz metotreksat w dawce 10-30 mg/m² 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/m² powierzchni ciała tygodniowo; Faza III: Dawkowanie tak jak w fazie I;
 - okres obserwacji: Faza I: 16 tygodni, Faza II: 32 tygodnie, Faza III: przerwana w 112 tygodniu;
 - liczba pacjentów: Faza I: N=173, Faza II: N=154, Faza III: N=145;
 - jakość badania – ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg Cochrane Collaboration: niskie ryzyko we wszystkich ocenianych domenach (randomizacja, ukrycie kodu randomizacji, zaślepienie badaczy i pacjentów, zaślepienie oceny efektów, niekompletne dane zaadresowane, selektywne raportowanie, ogólna jakość);
- Lovell 2008a:
 - międzynarodowe, wieloośrodkowe (31 ośrodków), randomizowane, podwójnie zaślepięte badanie typu withdrawal trial z otwartą fazą wprowadzającą oraz otwartą fazą przedłużoną;
 - interwencja: Faza I otwarta: ADA+MTX N=85; ADA N=86. ADA w dawce 24 mg/m²pc. (maksymalnie 40 mg/dawkę) co drugi tydzień., MTX co najmniej 10 mg/m²pc. Tygodniowo; Faza II randomizowana podwójnie zaślepięta: 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);
 - okres obserwacji: Faza I: Faza I: 16 tyg., Faza II: 32 tyg., Faza III: 104 tyg;
 - liczba pacjentów: Faza I: Faza I: N=171, Faza II: N=133, Faza III: N=128;
 - jakość badania – ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg Cochrane Collaboration: niskie ryzyko w domenach: randomizacja, ukrycie kodu randomizacji, zaślepienie badaczy i pacjentów, zaślepienie oceny efektów, selektywne raportowanie oraz nieznanne ryzyko w domenach: niekompletne dane zaadresowane, ogólna jakość;
- Lovell 2000:

- wieloośrodkowe (10 ośrodków, USA), randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie typu withdraw trial z otwartą fazą wprowadzającą oraz otwartą fazą przedłużoną;
- interwencja: 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 zaślepienie: 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;
- okres obserwacji: Faza I: 3 miesiące (12 tyg.), Faza II: 4 miesiące (16 tyg.), Faza III: 8 lat ciągłego przyjmowania etanerceptu;
- liczba pacjentów: Faza I: N=69, Faza II: N=51, Faza III: N=58;
- jakość badania – ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg Cochrane Collaboration: niskie ryzyko we wszystkich ocenianych domenach (randomizacja, ukrycie kodu randomizacji, zaślepienie badaczy i pacjentów, niekompletne dane zaadresowane, selektywne raportowanie; zaślepienie oceny efektów, ogólna jakość);
- **CHERISH:**
 - międzynarodowe, wieloośrodkowe (58 ośrodków), randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie typu withdraw trial z otwartą fazą wprowadzającą oraz otwartą fazą przedłużoną;
 - interwencja: 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.;
 - okres obserwacji: Faza I: 16 tyg., Faza II: 24 tyg., Faza III: 64 tyg.;
 - liczba pacjentów: Faza I: N=188, Faza II: N=163, Faza III: N=160;
 - jakość badania – ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg Cochrane Collaboration: niskie ryzyko w domenach: randomizacja, zaślepienie badaczy i pacjentów, niekompletne dane zaadresowane, selektywne raportowanie oraz nieznanne ryzyko w domenach: ukrycie kodu randomizacji, zaślepienie oceny efektów, ogólna jakość.

W celu oceny skuteczności posłużono się wskaźnikami:

- Wskaźnik poprawy choroby w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów; obecnie nazywany JIA ACR Pedi (ang. American College of Rheumatology Pediatric) – Odpowiedź na leczenie ocenia się na podstawie wskaźnika poprawy ACR Pedi 30. Oznacza on 30% (względem wartości początkowych) poprawę w trzech z sześciu powyższych wskaźników, a jednocześnie pogorszenie o 30% w nie więcej niż jednym z sześciu powyższych parametrów. Można ocenić również ACR Pedi 50, 70, 90 oraz 100. Oznaczają one odpowiednio poprawę o 50, 70, 90 i 100% względem wartości początkowych;
- Wskaźnik niepełnosprawności wg kwestionariusza CHAQ-DI (ang. Childhood Health Assessment Questionnaire-Disability Index) – Składa się on z 20 pytań pogrupowanych w osiem kategorii dotyczących radzenia sobie z codziennymi czynnościami i konieczności pomocy w ich wykonaniu. Chory udziela odpowiedzi w skali od 0 do 3 punktów, przy czym 0 oznacza brak niepełnosprawności, a 3 całkowitą niepełnosprawność. Skala ta posiada 25 możliwych wartości (np. 0, 0,125, 0,250, 0,375 ... 3). Zgodnie z niektórymi badaniami za

minimalną istotną klinicznie zmianę należy uznać zmianę o 0,22 pkt., a według innych źródeł wartość ta wynosi 0,10 pkt;

- Wskaźnik aktywności młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ang. Juvenile Arthritis Disease Activity Score, JADAS) – Skala ta jest szczególnie przydatna w ocenie MIZS o początku wielostawowym i skąpostawowym rozszerzającym się; zakres skali od 0 do 101. W tej skali uwzględnia się: ocenę aktywności choroby przez lekarza na podstawie 10-centymetrowej wizualnej skali analogowej VAS (ang. Visual Analogue Scale) gdzie 0 oznacza brak aktywności a 10 maksymalną aktywność; ocenę ogólnego samopoczucia pacjenta w ocenie dziecka lub opiekuna mierzona na podstawie 10-centymetrowej skali VAS gdzie 0 oznacza bardzo dobre samopoczucie a 10 bardzo złe samopoczucie; liczbę aktywnych stawów w których występuje obrzęk. Jeżeli obrzęk nie występuje ocenie poddaje się ograniczoną ruchomość, zwiększoną temperaturę stawu, ból i tklivość. Ocenie poddaje się 71, 27 lub 10 stawów odpowiednio JADAS–71, JADAS–27 i JADAS–10. Wartość JADAS to suma wszystkich wskaźników oceniana w skali 0-101, 0-57 i 0-40 w zależności ile stawów poddano ocenie.

Do oceny skuteczności użyto następujących parametrów:

- OR – ang. odds ratio, iloraz szans;
- RD – ang. risk difference, różnica ryzyk.

Skuteczność kliniczna

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej GOL w porównaniu z ADA, ETA oraz TOC przedstawiono dla poszczególnych faz badań w zakresie następujących punktów końcowych:

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%;
 - ✓ 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-DI (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 stosunku do wartości wyjściowej). W odniesieniu do terapii skojarzonych widoczne było duże zróżnicowanie – od 41 (GOL) do 64% w stosunku do wartości wyjściowej (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% w stosunku do wartości wyjściowej).

- 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

W przypadku badania GO-KIDS nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie między grupą z kontynuacją leczenia aktywnego, a grupą z odstawieniem leczenia aktywnego ACR Pedi 30, ACR Pedi 50, ACR Pedi 70 oraz ACR Pedi 90.

- 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.

W trakcie 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:
 - ✓ 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.

W trakcie 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).

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną wnioskowanej interwencji.

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 pacjentorok).

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 istotnie statystyczną:

- mniejszą o 55% szansę wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem (OR=0,45; 95%CI: 0,20; 0,98; RD=-13,56; 95%CI:-26,53; -0,60);
- mniejszą o 67% szansę wystąpienia zaburzeń ogólnych łącznie (OR=0,37; 95%CI:0,14; 0,96; RD=-12,08; 95%CI: -23,22; -0,93;)

w grupie kontynuujących leczenie golimumabem vs placebo.

Analiza poszczególnych zdarzeń niepożądanych wskazała istotną statystycznie większą częstość występowania bólu brzucha w grupie placebo niż w grupie golimumabu (1,3% vs 9,2%;).

Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych nie wykazano istotnych statystycznie 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

Interwencje były stosowane w skojarzeniu z metotreksatem. W ramach porównania pośredniego nie wykazano różnic istotnych statystycznie 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 istotnych statystycznie 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 niepożdanymi 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 niepożdanymi 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 niepożdanego 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.

Dodatkowe informacje

Zgodnie z ChPL Simponi zdarzenia niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów występujące:

- bardzo często ($\geq 1/10$) to: zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zakażenia górnych dróg oddechowych (zapalenie nosowej części gardła, zapalenie gardła, zapalenie krtani oraz zapalenie błony śluzowej nosa);
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) to:
 - zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zakażenia bakteryjne (na przykład zapalenie tkanki łącznej), zakażenie dolnych dróg oddechowych (na przykład zapalenie płuc), zakażenia wirusowe (na przykład grypa i opryszczka), zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, powierzchniowe zakażenia grzybicze, ropień;
 - zaburzenia krwi i układu chłonnego: leukopenia (w tym neutropenia), niedokrwistość; zaburzenia układu immunologicznego: reakcje alergiczne (skurcz oskrzeli, nadwrażliwość, pokrzywka), obecność autoprzeciwciał;
 - zaburzenia psychiczne: depresja, bezsenność; zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy, bóle głowy, parestezja; zaburzenia naczyniowe: nadciśnienie;
 - zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: astma i powiązane objawy (na przykład świszczący oddech oraz nadmierna aktywność oskrzeli);
 - zaburzenia żołądka i jelit: niestrawność, bóle żołądkowo-jelitowe i brzucha, nudności, choroby zapalne przewodu pokarmowego (na przykład zapalenie błony śluzowej żołądka i zapalenie jelita grubego), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej;
 - zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;
 - zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: świąd, wysypka, łysienie, zapalenie skóry; zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: gorączka, astenia, reakcje związane z infuzją (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia, pokrzywka, stwardnienie, ból, siniaczenie, świąd, podrażnienie i parestezja), uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej;
 - urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach: złamania kości.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania golimumabu na podstawie ChPL Simponi obejmują: zakażenia; gruźlicę; wznowę wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV); nowotwory złośliwe i choroby limfoproliferacyjne; nowotwory złośliwe w populacji pediatrycznej; chłoniaki i białaczki; nowotwory złośliwe inne niż chłoniak; dysplazję/raka jelita grubego; nowotwory skóry; zastoinową niewydolność serca; przypadki neurologiczne; operacje chirurgiczne; immunosupresje; zjawiska autoimmunizacyjne; reakcje hematologiczne; równoczesne podawanie antagonistów TNF z anakinrą; równoczesne podawanie antagonistów TNF z abataceptem; równoczesne podawanie innych leków biologicznych; zamianę jednego biologicznego produktu leczniczego z grupy leków modyfikujących przebieg choroby (ang. disease-modifying antirheumatic drug DMARDs) na inny produkt leczniczy biologiczny z grupy DMARDs; szczepienia/czynniki zakaźne o zastosowaniu terapeutycznym; reakcje alergiczne; nadwrażliwość na lateks; specjalne grupy pacjentów - pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat); niewydolność nerek lub wątroby.

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (m.in. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. European Medicines Agency - EMA oraz Agencja ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration – FDA) odnaleziono następujące dokumenty dotyczące bezpieczeństwa stosowania golimumabu.

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].

W bazie danych FDA zidentyfikowano następujące informacje:

[FDA 2018] Poważne infekcje oraz choroby nowotworowe:

- Poważne zakażenia prowadzące do hospitalizacji lub zgonu, w tym gruźlica (TB), posocznica bakteryjna, grzybica inwazyjna (taką 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.

[FDA 2017] Komunikat bezpieczeństwa: FDA Drug Safety Communication: Drug labels for the Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF α) blockers now include warnings about infection with Legionella and Listeria bacteria.

Informacje umieszczone na stronie internetowej FDA opisują obniżenie zdolności układu immunologicznego pacjentów stosujących inhibitory TNF α 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 α należy przedyskutować z lekarzem prowadzącym wady i zalety takiego leczenia.

Ponadto 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).

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów:

- brak jest badań dla populacji zgodnej z wnioskiem refundacyjnym. Do analizy klinicznej włączono badania w populacji szerszej od wnioskowanej, uwzględniającej również dzieci z niższą masą ciała. Zatem analiza kliniczna nie jest w pełni zgodna z zapisami uzgodnionego programu lekowego (UPL);
- 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;

- ograniczenie wiarygodności wyników wynikające z konieczności przeprowadzenia porównania pośredniego: niewielka liczba odnalezionych dowodów naukowych (po jednym badaniu randomizowanym dla golimumabu oraz komparatorów przeprowadzonym w populacji chorych na wMIZS), heterogeniczność uwzględnionych badań, 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;
- brak dowodów naukowych oceniających skuteczność praktyczną.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. risk sharing scheme) zaproponowano następujące rozwiązanie:



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności zł wynosi 134 514 zł (3 x 44 838 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę ekonomiczną wnioskowanej technologii 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)” przeprowadzono z zastosowaniem analizy minimalizacji kosztów (ang. ang. cost minimization analysis, CMA). Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną (płatnika publicznego i pacjenta). Analizy przeprowadzono w horyzoncie czasowym wynoszącym 1 rok. Wnioskowany produkt leczniczy golimumab (GOL) porównano z adalimumabem (ADA), tocilizumabem (TOC) i etanerceptem (ETA). W analizie wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie koszty różnicujące analizowane opcje terapeutyczne, a więc koszty nabycia i podania substancji czynnych. Pominęto koszty nieróżnicujące analizowane opcje terapeutyczne.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy z perspektywy płatnika publicznego:

- 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 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.

Cena golimumabu została przyjęta na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia, a ceny komparatorów obliczono na podstawie komunikatu DGL NFZ za kwiecień 2017 r. (ceny uwzględniające aktualnie funkcjonujące instrumenty podziału ryzyka dla komparatorów).

Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości z uwzględnieniem sześciu scenariuszy.

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.

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

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.

W analizie wnioskodawca wykorzystał koszty opublikowane przez DGL w połowie 2017 r., a zgodnie z najnowszym komunikatem DGL z 23.05.2018 r. koszt etanerceptu jest aktualnie niższy niż przyjęto w analizie wnioskodawcy (zmiana z 14,66 na 11,90 zł za 1 mg). Natomiast 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 własnych Agencji, w których uwzględniono koszt ponoszony przez NFZ na refundację etanerceptu wg aktualnego Komunikatu DGL.

Obliczenia własne Agencji

Analiza uwzględniająca zaproponowany RSS wykazała,

Analiza bez 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 wariancie współczynnik CUR dla golimumabu wyniósł 73 581,78 PLN/QALY i był wyższy od współczynnika CUR dla etanerceptu o 14 603,34 PLN/QALY.

Ograniczenia analizy

Wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewności oszacowań, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii, znajdują zastosowanie również w odniesieniu do oceny ekonomicznej wnioskowanej technologii medycznej.

Do ograniczeń analizy ekonomicznej należą założenia dotyczące sposobu dawkowania leków:

- według ChPL Simponi 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;
- 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;
- przyjęto, 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.

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 ekonomicznej wnioskodawcy mogą być niedoszacowane.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z brakiem badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorami zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Analiza progowa dla wariantu podstawowego wykazała, że koszty terapii golimumabem zrównują 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.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia w przypadku decyzji o refundacji produktu leczniczego 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, przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), która jest tożsama z perspektywą poszerzoną (NFZ + pacjent). Oszacowania przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono koszty różnicujące analizowane opcje terapeutyczne, a więc koszty nabycia i podania substancji czynnych. Pominięto koszty związane z kwalifikacją, monitorowaniem i oceną skuteczności leczenia w programie, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty metotreksatu i jego podania ponieważ uznano, że koszty te nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych. Liczebność populacji docelowej oszacowano na 43 (min 30 - max 54) w I i 77 (min 54 – max 98) II roku analizy. Liczbę pacjentów aktywnie leczonych w ramach programach lekowych leczenia biologicznego chorób reumatycznych (RZS, MIZS, ŁZS i ZZSK) przyjęto w oparciu o dane pochodzące z protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.

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

Wprowadzenie finansowania wnioskowanej technologii z perspektywy NFZ będzie wiązało się w przypadku:

- nieuwzględnienia RSS:
 - ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o 0,19 mln PLN w I roku refundacji;
 - ze wzrostem kosztów o 0,34 mln PLN w II roku refundacji;
- uwzględnienia RSS:
 - z () płatnika publicznego o () PLN w I roku refundacji;
 - z () NFZ o () PLN w II roku refundacji.

W ramach analizy wrażliwości oszacowano warianty minimalny i maksymalny analizy wpływu na budżet płatnika publicznego uwarunkowane przyjętymi kosztami komparatorów oraz założeniami odnośnie liczby i sposobu określania kosztu podania leków.

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;

- [REDAKTOWANE]

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;

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

W scenariuszu z uwzględnieniem mechanizmu RSS przyjęcie scenariusza 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 [REDAKTOWANE] PLN w I roku i [REDAKTOWANE] PLN w II roku analizy.

Obliczenia własne Agencji

Analogicznie jak w przypadku analizy ekonomicznej 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.

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 wnioskowania 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;

- [REDAKTOWANE]

Ograniczenia analizy

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.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Istnieje różnica w ilości uprzednio stosowanych leków modyfikujących przebieg choroby podczas terapii u pacjentów, u których wystąpiła niedostateczna odpowiedź na leczenie, między uzgodnionym programem lekowym (UPL) (dwie substancje, w tym metotreksat), a ChPL Simponi (jedna substancja – metotreksat), wymaganymi do stosowania golimumabu.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W ramach przedłożonej analizy racjonalizacyjnej, wnioskodawca zaproponował rozwiązanie, w którym głównym źródłem oszczędności ma być wprowadzenie 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 2014 r. (najniższa kwota poniesiona na refundację adalimumabu w skali roku), natomiast w scenariuszu maksymalnym założono, iż koszty refundacji leku ulegną redukcji o 25% dla 2015 r. (najwyższa kwota poniesiona na refundację adalimumabu w skali roku).

Obliczone oszczędności pozwolą na uwolnienie środków publicznych przewyższających szacowane w analizowanym okresie wydatki płatnika publicznego w poszczególnych latach refundacji.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 7 wytycznych klinicznych dotyczących leczenia wielostawowego młodzieńczego idiopatyczne zapalenie stawów (wMIZS) (w tym 2 polskie):

- Polska Grupa Ekspertów PGE 2016 (Polska);
- Zespół Ekspertów przy Konsultancie Krajowym ZEKK 2013, 2009 (Polska);
- American College of Rheumatology ACR 2011 (USA);
- Canadian Rheumatology Association CRA 2016 (Kanada);
- Pediatric Rheumatology Working Group of the Portuguese Society of Rheumatology and the Rheumatology Section of the Portuguese Society of Pediatrics PSR/RSPSSP 2012 (aktualizacja 2016) (Portugalia);
- German Society for Pediatric Rheumatology GSPR 2012 (Niemcy);
- Royal Australian College of General Practitioners RACGP 2009 (Australia).

Wszystkie odnalezione rekomendacje kliniczne zalecają zastosowanie inhibitorów TNF- α 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.

Odnaleziono także 3 negatywne rekomendacje refundacyjne dot. stosowania ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu:

- All Wales Medicines Strategy Group AWMSG 2016 (Walia);
- Haute Autorité de Santé HAS 2016 (Francja);
- Scottish Medicines Consortium SMC 2016 (Szkocja).

We wszystkich rekomendacjach zwraca się uwagę na brak przedłożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny w przedmiotowym wskazaniu.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Simponi 50 mg jest finansowany w 16 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). W 1 państwie stosowane są instrumenty podziału ryzyka. Poziom refundacji najczęściej wynosi 100%. Produkt jest refundowany w kilku krajach o PKB zbliżonym do Polski (Grecja, Estonia, Portugalia).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13.03.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1427.2017.10.MC), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Simponi (golimumab), roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, 1 wstrzykiwacz 0,5 ml, kod EAN: 5909990717187, w ramach programu lekowego „Leczenie golimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 58/2018 z dnia 11 czerwca 2018 roku w sprawie oceny leku Simponi (golimumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie golimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 58/2018 z dnia 11 czerwca 2018 roku w sprawie oceny leku Simponi (golimumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie golimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”.
2. 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: 30.05.2018 r.