



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
i ustalenie urzędowej ceny zbytu
produktu leczniczego
Simponi (golimumab)
w ramach programu lekowego:
Leczenie golimumabem pacjentów
z ciężką, aktywną postacią
spondyloartropatii osiowej (SpA)
bez zmian radiograficznych
charakterystycznych dla ZZSK.**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.8.2018

Data ukończenia: 04.05.2018 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 poz. 1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych 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, poz. 1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016, poz. 922 z późn. zm.).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

ACR	American College of Rheumatology
ADRs	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AK	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis International Society
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
ASQoL	Ankylosing Spondylitis Quality of Life
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
axSpA	spondyloartropatia osiowa (ang. axial spondyloarthritis)
BASDAI	wskaźnik aktywności ZZSK (ang. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
BASMI	Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
bdDMARD	biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (ang. biological disease-modifying antirheumatic drug)
BHPR	British Health Professionals in Rheumatology
BSC	najlepsza terapia wspomagająca, terapia paliatywna (ang. best supportive care)
BSR	The British Society for Rheumatology
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
CERT	certolizumab pegol
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
COR	Skala (Klasa Rekomendacji – Class of Recommendation)
CRA	Canadian Rheumatology Association
CRP	białko C-reaktywne - białko ostrej fazy (ang. C-reactive protein)
CRP	białko C-reaktywne (ang. C-reactive protein)
csDMARD	konwencjonalne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby (ang. conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DMARD	leki modyfikujące przebieg choroby (ang. disease-modifying antirheumatic drugs)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ESR	wskaźnik opadania erytrocytów (ang. erythrocyte sedimentation rate)
EULAR	The European League Against Rheumatism
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GOL	golimumab
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)

IL-17i	interleukina 17 (ang. interleukin-17 inhibitor)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LOE	Skala (Poziom Dowodu - Level of Evidence)
LY	lata życia (ang. life years)
MASES	Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MRI	rezonans magnetyczny (ang. magnetic resonance imaging)
MTX	metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIH	National Institutes of Health
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
NOS	Newcastle-Ottawa Scale
nr-axSpA	spondyloartropatia osiowa bez zmian radiologicznych (ang. non-radiographic axial spondyloarthritis)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
p	poziom istotności statystycznej
PICOS	populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka (ang. population, intervention, comparison, outcome, study design)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (ang. relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	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)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 odpowiednik refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka ang. (risk sharing scheme)
s.c.	podskórnice (ang. subcutaneous)
SAA	Spondylitis Association of America
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SEM	Standardowy błąd średniej (ang. standard error of the mean)
SER	The Spanish Society of Rheumatology
SFR	The French Society for Rheumatology
SMC	Scottish Medicines Consortium
SpA	spondyloartropatia (ang. spondyloarthritis)
SPARCC	Spondyloarthritis Research Consortium of Canada

SSZ	sulfasalazyna
Technologia	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
TNF	czynnik martwicy nowotworu (ang. tumor necrosis factor)
TNFi	inhibitor czynnika martwicy nowotworu (ang. tumour necrosis factor)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	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.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938, z późn. zm.)
VAS	wizualna skala analogowa, skala wzrokowo-analogowa (ang. Visual Analogue Scale)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne 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.
ZKLBCbR	Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych
ZZSK	zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
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	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	22
3.5. Refundowane technologie medyczne	24
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	24
4. Ocena analizy klinicznej	25
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	25
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	25
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	26
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	32
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	34
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	34
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	34
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	40
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	40
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	40
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	41
4.3. Komentarz Agencji	48
5. Ocena analizy ekonomicznej	51
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	51
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	51
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	53
5.3. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	54
5.3.1. Wyniki analizy podstawowej	54
5.3.2. Wyniki analizy progowej	54
5.3.3. Wyniki analiz wrażliwości	54
5.4. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	55
5.4.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	56
5.4.2. Ocena danych wejściowych do modelu	57
5.4.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	57
5.4.4. Obliczenia własne Agencji	57
5.5. Komentarz Agencji	57
6. Ocena analizy wpływu na budżet	59
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	59
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	59
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	60

6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	61
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	62
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	62
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	63
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	63
6.4.	Komentarz Agencji	63
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	65
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	66
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	67
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	68
11.	Kluczowe informacje i wnioski	70
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	73
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	74
14.	Źródła.....	75
15.	Załączniki.....	77

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 2018.03.13
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.1428.2017.10.MC

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Simponi (golimumab)
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:

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

- Wnioskowane wskazanie:

„Leczenie golimumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M 46.8).”

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 (golimumab), roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, 1 wstrzykiwacz 0,5 ml, kod EAN: 5909990717187–
[redacted] PLN
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet
 - 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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 13.03.2018 r., znak PLR.4600.1428.2017.10.MC (data wpływu 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, kod EAN: 5909990717187, w ramach programu lekowego „Leczenie golimumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M 46.8).”

Analizy załączone do wniosku refundacyjnego spełniały wymagania minimalne zawarte w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań,

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego: „Golimumab (Simponi) w leczeniu spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK”, [REDAKTOWANE], Warszawa, 2017;
- Analiza kliniczna: „Golimumab (Simponi) w leczeniu spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK”, [REDAKTOWANE], Warszawa, 2017;
- Analiza minimalizacji kosztów: „Golimumab (Simponi) w leczeniu spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK”, [REDAKTOWANE], Warszawa, 2017
- Analiza wpływu na budżet: „Golimumab (Simponi) w leczeniu spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK”, [REDAKTOWANE], Warszawa, 2017;
- Analiza racjonalizacyjna: „Golimumab (Simponi) w leczeniu spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK”, [REDAKTOWANE], Warszawa, 2017.

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

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Simponi (golimumab), roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, 1 wstrzykiwacz 0,5 ml, kod EAN: 5909990717187
Kod ATC	L04AB06
Substancja czynna	Golimumab
Wnioskowane wskazanie	w ramach programu lekowego: „Leczenie golimumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M 46.8).”
Dawkowanie	<u>spondyloartropatia bez zmian radiologicznych</u> Produkt Simponi należy podawać w dawce 50 mg raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca. Dla wszystkich wymienionych powyżej wskazań dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się zwykle w ciągu 12 do 14 tygodni leczenia (po 3-4 dawkach). U pacjentów, u których w tym okresie nie wystąpiła korzyść z leczenia, należy rozważyć kontynuację leczenia. Pacjenci, których masa ciała jest większa niż 100 kg - Dla wszystkich wymienionych powyżej wskazań można rozważyć zwiększenie dawki golimumabu do 100 mg raz w miesiącu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycowym zapaleniem stawów, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa lub osiową spondyloartropatią 4 bez zmian radiologicznych o masie ciała większej niż 100 kg, u których nie wystąpiła odpowiednia odpowiedź kliniczna po 3 lub 4 dawkach. Należy jednak pamiętać o zwiększonym ryzyku wystąpienia niektórych ciężkich działań niepożądanych obserwowanych podczas przyjmowania dawki 100 mg, w porównaniu do dawki 50 mg (patrz punkt 4.8). Należy ponownie rozważyć dalsze kontynuowanie leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono korzyści leczniczej po otrzymaniu 3 do 4 dodatkowych dawek 100 mg.
Droga podania	Produkt Simponi należy podawać podskórnie. Pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać produkt Simponi po odpowiednim przeszkoleniu dotyczącym techniki podskórnego wstrzykiwania, jeżeli lekarz zadecyduje, że jest to właściwe i będzie to powiązane z obserwacją medyczną. Pacjenci powinni zostać pouczeni, że należy wstrzykiwać całą ilość produktu Simponi zgodnie z obszerną instrukcją dotyczącą podawania przedstawioną w ulotce dla pacjenta. Jeśli konieczne jest podanie kilku wstrzyknięć, należy je wykonać w różnych miejscach ciała.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Golimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, tworzącym stabilne kompleksy o dużym powinowactwie zarówno do rozpuszczalnej, jak i przez błonowej postaci ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF-α), zapobiegając wiązaniu się TNF-α z jego receptorami.

Źródło: ChPL Simponi

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	1 października 2009 r., European Medicines Agency
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Reumatoidalne zapalenie stawów (ang. RA, Rheumatoid arthritis)</u> Produkt Simponi w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARD, disease-modifying anti-rheumatic drug), w tym MTX. dorosłych pacjentów z czynnym ciężkim i progresywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy nie byli wcześniej leczeni MTX. Wykazano, że produkt Simponi w skojarzeniu z MTX zmniejsza tempo progresji uszkodzenia stawów mierzone w badaniu RTG oraz powoduje poprawę sprawności fizycznej. <u>Młdzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów</u> <u>Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (ang. pJIA, Polyarticular juvenile idiopathic arthritis)</u>

	<p>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 na wcześniejsze leczenie MTX.</p> <p><u>Łuszczycowe zapalenie stawów (ang. PsA, Psoriatic arthritis)</u></p> <p>Produkt Simponi, stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu aktywnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie DMARD było niewystarczające. Wykazano, że leczenie produktem Simponi powoduje spowolnienie postępu uszkodzenia stawów obwodowych, potwierdzone w badaniu RTG u pacjentów z wielostawowym symetrycznym podtypem choroby oraz poprawia sprawność fizyczną.</p> <p><u>Spondyloartropatia osiowa (ang. Axial spondyloarthritis)</u></p> <p><u>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ang. AS - Ankylosing spondylitis)</u></p> <p>Produkt Simponi jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie.</p> <p><u>Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych (ang. nr-Axial SpA, Non-radiographic axial spondyloarthritis)</u></p> <p>Produkt Simponi jest wskazany w leczeniu osób dorosłych z ciężką, czynną postacią osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami stanu zapalnego, na co wskazuje podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (ang. CRP, C-reactive protein) i (lub) wyniki badań obrazowych MRI, u których wystąpiła nieadekwatna odpowiedź, albo które nie tolerują niesteroidowych leków przeciwzapalnych (ang. NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs).</p> <p><u>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ang. UC, Ulcerative colitis)</u></p> <p>Produkt Simponi jest wskazany w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub którzy źle tolerowali leczenie, lub u których były przeciwwskazania do takiego leczenia.</p>
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowo aktualizowane sprawozdania dotyczące bezpieczeństwa

Źródło: ChPL Simponi

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia nie była dotychczas oceniana przez Agencję.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Simponi (golimumab), roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, 1 wstrzykiwacz 0,5 ml, kod EAN: 5909990717187 – [redacted] PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	Isniejąca - 1050.4, blokery TNF – golimumab.
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. **Wnioskowane wskazanie**

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego: „Leczenie golimumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)”
<p>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</p>	<p>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.</p> <p>2) Do programu kwalifikuje się:</p> <p>2.1 pacjentów z ustalonym rozpoznaniem spondyloartropatii osiowej (SpA) na podstawie kryteriów ASAS bez klasycznych zmian radiograficznych w stawach krzyżowo-biodrowych obserwowanych na zdjęciach RTG (tzw. osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK), ale ze zmianami typowymi w obrazie rezonansu magnetycznego (MR) i obecnym antygenem HLA B27</p> <p>i</p> <p>2.2 pacjentów z aktywną i ciężką postacią choroby, która musi być udokumentowana dwukrotnie w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie:</p> <p>1) przy dominujących objawach ze strony kręgosłupa (postać osiowa) mimo stosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych stosowanych kolejno przez co najmniej 4 tygodnie każdy (podawanych w różnym czasie) w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez pacjenta dawce;</p> <p>2) przy dominujących objawach ze strony stawów obwodowych (postać obwodowa) pomimo leczenia dwoma syntetycznymi, konwencjonalnymi lekami modyfikującymi postęp choroby:</p> <p>a) sulfasalazyna w dawce 2-3 g/dobę lub maksymalnej tolerowanej;</p> <p>b) metotreksat w dawce 25 mg/tydzień lub maksymalnej tolerowanej;</p> <p>przez okres minimum 4 miesięcy każdym oraz po niepowodzeniu leczenia co najmniej jednym wstrzyknięciem dostawowym glikokortykosteroidów;</p> <p>3) przy zapaleniu ścięgien (postać obwodowa) pomimo stosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych kolejno przez co najmniej 4 tygodnie każdy (podawanych w różnym czasie) w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez pacjenta dawce oraz co najmniej jednokrotnego miejscowego podania glikokortykosteroidów</p> <p>lub</p> <p>2.3 pacjentów z ustalonym rozpoznaniem spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych, wcześniej leczonych biologicznie w programie „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)”, u których wystąpił brak skuteczności leczenia w trakcie terapii jednym inhibitorem TNF alfa lub wystąpiły działania niepożądane w trakcie terapii maksymalnie dwoma inhibitorami TNF alfa i którzy obecnie spełniają pozostałe kryteria kwalifikacyjne do niniejszego programu lekowego.</p> <p>3) Aktywną postać choroby stwierdza się, gdy spełnione są poniższe kryteria:</p> <p>3.1 w postaci osiowej przy dominujących objawach ze strony kręgosłupa:</p> <p>1) wartość wskaźnika BASDAI ≥ 4 lub ASDAS $\geq 2,1$ w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni;</p> <p>2) ból kręgosłupa ≥ 4 oceniony za pomocą wizualnej skali analogowej VAS od 0 do 10 cm w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni;</p> <p>3) ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej) większa niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm:</p> <p>a) ocena ta powinna być dokonana przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza – eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi;</p> <p>b) w ocenie eksperta uwzględnia się:</p> <ul style="list-style-type: none"> - obraz kliniczny choroby, - czynniki ryzyka szybkiej progresji choroby, - wyniki badania wskaźników ostrej fazy, - wyniki badań obrazowych, - status aktywności zawodowej, - występowanie powikłań narządowych, w tym wtórnej amyloidozy, - współistnienie zapalenia przyczepów ścięgniętych, zajęcia narządu wzroku z częstymi zaostrzeniami zapalenia błony naczyniowej, możliwości alternatywnych sposobów leczenia; <p>c) ocena przez lekarza eksperta jest prowadzona jednokrotnie po drugim pomiarze wartości BASDAI lub ASDAS;</p>

	<p>3.2 w postaci obwodowej przy dominujących objawach ze strony stawów obwodowych i/lub przyczepów ścięgnistych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) liczba obrzękniętych stawów i/lub zapalnie zmienionych przyczepów ścięgnistych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągnięć podaszowych - potwierdzone w badaniu USG lub MR) – co najmniej 5 łącznie – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni oraz 2) liczba tkliwych stawów i/lub przyczepów ścięgnistych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągnięć podaszowych) – co najmniej 5 łącznie - w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni oraz 3) ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta oraz 4) ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza prowadzącego odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta oraz 5) ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana jednokrotnie po drugim pomiarze ilości zajętych stawów i przyczepów ścięgnistych przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza – eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi – więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm, przy czym w ocenie eksperta uwzględnia się: <ul style="list-style-type: none"> - obraz kliniczny choroby, - czynniki ryzyka szybkiej progresji choroby, - wyniki badania wskaźników ostrej fazy, - wyniki badań obrazowych, - status aktywności zawodowej, - występowanie powikłań narządowych, w tym wtórnej amyloidozy, - współistnienie zapalenia przyczepów ścięgnistych, zajęcia narządu wzroku z częstymi zaostrzeniami zapalenia błony naczyniowej, możliwości alternatywnych sposobów leczenia. <p>4) Rodzaj zmian koniecznych do stwierdzenia sacroilitis w obrazie rezonansu magnetycznego:</p> <ol style="list-style-type: none"> 4.1 uwidocznienie aktywnych zmian zapalnych w stawach krzyżowo-biodrowych w obrazie MR wg ASAS; 4.2 jednoznaczne uwidocznienie obrzęku szpiku kostnego wykazane w sekwencji prepulsowej typu STIR <p>lub</p> <p>wykazanie osteitis w badaniu T1 post Gd, silnie sugerujące SpA i zlokalizowane w typowych miejscach anatomicznych (podchrzęstnie lub w okołostawowym szpiku kostnym);</p> <ol style="list-style-type: none"> 4.3 brak spełnienia kryteriów dodatniego wyniku MR wg ASAS koniecznych do stwierdzenia sacroilitis w obrazie MR następuje w przypadku wykazania: <ol style="list-style-type: none"> 1) obecności wyłącznie innych zmian zapalnych, takich jak: zapalenie błony maziowej, przyczepów ścięgnistych lub torebki stawowej bez obrzęku szpiku/osteitis, 2) wyłącznie zmian strukturalnych, takich jak: złogi tłuszczu, stwardnienie (sclerosis), nadżerki lub ankyloza kostna (prawdopodobnie takie zmiany odzwierciedlają przebyte zapalenie), 3) zmian strukturalnych przy braku obrzęku szpiku lub osteitis; 4.4 liczba wymaganych sygnałów: <ol style="list-style-type: none"> 1) jeżeli jest tylko jeden sygnał (zmiana) w każdym przekroju sugerujący aktywne zapalenie, zmiana musi być obecna co najmniej w dwóch kolejnych przekrojach, 2) jeżeli jest więcej niż jeden sygnał w pojedynczym przekroju, jeden przekrój może być wystarczający. <p>5) 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.</p> <ol style="list-style-type: none"> 6) W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie biologiczne.
<p>Określenie czasu leczenia w programie</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie. 2) Czas leczenia daną substancją czynną w ramach programu nie może być dłuższy niż 18 miesięcy przy pierwszym podawaniu leku biologicznego, z zastrzeżeniem pkt 6 niniejszego programu. 3) W przypadku czasowej przerwy w leczeniu daną substancją czynną dłuższej niż miesiąc z przyczyn uzasadnionych klinicznie, czas leczenia i schemat monitorowania ulegają wydłużeniu o okres przerwy w podawaniu leku. 4) Jeśli u chorego zaprzestano podawania leku z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby i doszło o 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 uzyskaniu niskiej aktywności choroby, należy do lekarza prowadzącego. 5) 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 nieuzyskania przez chorego niskiej aktywności choroby zgodnie z pkt 3 ppkt 1b) lub 2b), 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 braku uzyskania niskiej aktywności choroby po 6 miesiącach terapii nie jest możliwe.
Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none">1) brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie zgodnie z pkt 3;2) brak utrzymania kryteriów adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzony w trakcie dwóch wizyt monitorujących;3) niska aktywność choroby w postaci osiowej lub obwodowej zgodnie z pkt 3 ppkt 1b) lub 2b), która utrzymuje się nieprzerwanie przez okres 12-15 miesięcy;4) 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

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Analitycy nie zgłaszają uwag względem kategorii refundacyjnej, grupy limitowej i poziomu odpłatności. Wnioskodawca zaproponował RSS, który zdaniem Agencji jest możliwy do wdrożenia, ale może okazać się niewystarczający w celu zapewnienia kosztów terapii golimumabem nie wyższych niż koszty, obecnie refundowanej, terapii certolizumabem pegol.

W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest węższa w stosunku do zarejestrowanego wskazania, co wynika z ograniczeń programu lekowego. Analizy załączone do wniosku refundacyjnego odnoszą się pod względem populacji do populacji wnioskowanej, zatem Agencja nie zgłasza wątpliwości w tej kwestii.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Zapalenia stawów z zajęciem stawów kręgosłupa, określane jako **spondyloartropatie (SpA)**, to choroby, w których dochodzi do zapalenia stawów kręgosłupa i tkanek okołokręgosłupowych, stawów obwodowych, przyczepów ścięgniastych oraz zmian zapalnych w wielu innych układach i narządach. W surowicy nie stwierdza się czynnika reumatoidalnego klasy IgM. Często obecny jest antygen HLA-B27. Do spondyloartropatii zalicza się: zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, łuszczykowe zapalenie stawów, reaktywne zapalenia stawów, spondyloartropatię młodzieńczą, zapalenia stawów w przebiegu nieswoistych zapaleń jelit, zespół SAPHO (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis), zapalenie stawów związane z ostrym zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej gałki ocznej, spondyloartropatie niezróżnicowane. Odróżnia się postać osiową SpA, w której dominują objawy ze strony kręgosłupa oraz postać obwodową (głównie zapalenie stawów kończyn dolnych, stawów krzyżowo-biodrowych, zapalenie ścięgien i palców). Obecnie u chorych z klinicznymi objawami SpA odróżnia się także postać osiową „nieradiograficzną” lub „preradiograficzną”. Do spondyloartropatii głównie osiowych należą ZZSK i nieradiologiczna axSpA.

Spondyloartropatia osiowa bez zmian radiologicznych – **nraxSpA** (non-radiographic axial spondyloarthritis).

Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa – spondyloartropatia osiowa ze zmianami w badaniach radiograficznych.

Klasyfikacja i obraz kliniczny

1) Klasyfikacja według kodu ICD-10:

- M – Choroby układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej
 - M45 – Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa
 - M46 – Inne zapalne choroby kręgosłupa
- ◆ **M46.8 – Inne określone zapalne choroby kręgosłupa**

Początek choroby jest zazwyczaj trudny do uchwycenia, a objawy narastają stopniowo.

1. Układ ruchu (ból w okolicy lędźwiowo-krzyżowej, promieniujący do pachwin, pośladków i stawów kolanowych, zwykle tępy, trudny do umiejscowienia, objawy zapalenia stawów skokowych lub kolanowych, stan podgorączkowy, utrata masy ciała, uczucie zmęczenia).
2. Narząd wzroku (ok. u 25-30% chorych występują objawy zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej gałki ocznej – ból, zaczerwienienie, upośledzenie widzenia, światłowstręt, objawy ustępują po upływie 4-8 tygodni, jednak mogą nawracać).
3. Układ krążenia (u mniej niż 10% chorych stwierdza się niedomykalność zastawki aortalnej, zapalenia aorty wstępującej, zaburzenia przewodzenia, zapalenie osierdzia).
4. Układ oddechowy (mogą wystąpić zmiany śródmiąższowe o charakterze włóknienia w górnych płatach, szczególnie u palaczy tytoniu).
5. Układ moczowo-płciowy (białkomocz spowodowany odkładaniem się w nerkach złogów amyloidu lub nefropatią IgA).
6. Układ nerwowy (objawy neurologiczne mogą wystąpić w związku z podwichnięciem w stawie szczytowo-obrotowym lub szczytowo-potylicznym albo w związku ze złamaniem w obrębie kręgosłupa szyjnego).
7. Układ pokarmowy (choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy, bezobjawowe, mikroskopowe zmiany zapalne w końcowym odcinku jelita cienkiego i okrężnicy).

Źródło: Szczeklik 2017

Odróżnia się postać **osiową SpA (axSpA)**, w której dominują objawy ze strony kręgosłupa (odcinka lędźwiowo-krzyżowego), oraz postać obwodową (**SpA obwodową**), manifestująca się głównie zapaleniem stawów (najczęściej niesymetrycznym) kończyn dolnych, a także stawów krzyżowo-biodrowych (SKB) oraz zapaleniem ścięgien (*enthesitis*) i palców (*dactylitis*). Zapalenie stawów kręgosłupa w przebiegu spondyloartropatii może współistnieć z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych, wyprzedzać je lub – rzadziej – występować samodzielnie.

W ramach spondyloartropatii osiowej wyróżnia się **spondyloartropatię osiową bez zmian radiograficznych (nr-axSpA, ang. *Non-radiographic Axial Spondyloarthritis*)** oraz zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), które jest radiograficzną formą SpA.

Źródło: Madej 2015

Różnice między ZZSK i nr-axSpA

Zgodnie z wynikami wielu badań pacjenci z ZZSK i nr-axSpA nie różnią się znacznie w wielu aspektach klinicznych. Jednak badania te pokazują także, że różnice istnieją w kilku innych ważnych aspektach. Nie zaobserwowano znacznych różnic w wynikach leczenia raportowanych przez pacjentów, takich jak ocena aktywności choroby w skali BASDAI czy jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. *Health Related Quality Of Life*, HRQoL). Natomiast różnice między grupami występowały w zakresie zapalenia oraz stopniu zmian radiograficznych, które były większe w przypadku pacjentów z ZZSK. Kolejną istotną różnicą jest większy odsetek kobiet w populacji z nr-axSpA, natomiast w przypadku ZZSK więcej jest mężczyzn z tą chorobą.

Źródło: Kiltz 2012

Kryteria klasyfikacyjne spondyloartropatii osiowej

Cechy:

- Zapalny ból kręgosłupa
- Zapalenie stawów obwodowych
- Zapalenie przyczepów ścięgnistych (w obrębie pięty)
- Zapalenie błony naczyniowej gałki ocznej
- Zapalenie palców (dactylitis)
- Łuszczyca
- Choroba Leśniowskiego i Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego
- Dobra odpowiedź na NSLPZ
- SpA w wywiadzie rodzinnym
- HLA-B27
- Zwiększone stężenie CRP w surowicy

Źródło: Szczeklik 2017

Etiologia i patogeneza

Przyczyna spondyloartropatii nie jest znana. Jak w wielu chorobach reumatycznych, bierze się pod uwagę udział czynników genetycznych i zakażeń.

Za genetycznym podłożem przemawia zbieżność występowania chorób z omawianej grupy z obecnością antygeny HLA-B27, uznanego za marker SpA – szczególnie ZZSK – co łączy się z ich wybitną agregacją rodzinną.

Czynniki zakaźne mogłyby brać udział w zapoczątkowaniu procesu zapalnego w przebiegu SpA za pośrednictwem antygeny HLA-B27. Przenikaniu drobnoustrojów do tkanek może sprzyjać zwiększona przepuszczalność błon śluzowych, stwierdzana u chorych na SpA, a także mikrourazy, które powodują zmiany w ścianach naczyń. Mikrourazy uważa się za jeden z czynników mających wpływ na powstawanie zmian zapalnych w obrębie przyczepów ścięgnistych. W przebiegu SpA nie znajduje się bakterii stawowej, z wyjątkiem reaktywnych zapaleń stawów związanych z zakażeniem przez *Chlamydia trachomatis*. Stwierdza się natomiast w ustroju lipopolisacharydy bakteryjne (LPS), cząsteczki DNA pochodzenia bakteryjnego i białka szoku termicznego. LPS mogą aktywować układ sygnałów związany z czynnikiem NF-κB. Stwierdzono bowiem, że u ludzi receptor błonowy dla LPS (TLR2, ang. Toll-Like Receptor 2) powoduje transkrypcję tego czynnika.

Odrębnym zagadnieniem jest przyczyna zwiększonej częstości występowania SpA u chorych na HIV. W tych przypadkach spondyloartropatie mają cięższy przebieg niż u chorych bez zakażenia i są bardziej odporne na leczenie. Opisano przypadki zapalenia stawów i przyczepów ścięgnistych o ciężkim przebiegu u chorych

z antygenem HLA-B27, u których nie uzyskano poprawy po stosowaniu leków przeciwzapalnych, natomiast skuteczne okazało się leczenie środkami przeciwwirusowymi. Uważa się, że być może rolę w zaostrzeniu procesu

chorobowego w przebiegu SpA u osób zakażonych HIV odgrywa zwiększona ekspozycja na zakażenia bakteryjne w obrębie dróg moczowo-płciowych, a także jelit (u homoseksualistów).

Zależność nasilenia zmian zapalnych w SpA występujących w przebiegu zakażeń HIV jest pośrednim dowodem na to, że istotną rolę w patogenezie omawianej grupy chorób odgrywają limfocyty T CD8+; pomimo supresji limfocytów T CD4+ dochodzi do reaktywnych zapaleń stawów.

Źródło: Reumatologia Kliniczna 2009

Leczenie

Niefarmakologiczne:

- Edukacja (dot. choroby, konieczności aktywnego zapobiegania kalectwu, chory powinien spać na twardym podłożu, zrezygnować z palenia tytoniu)
- Fizjoterapia (kinezyterapia, ćwiczenia opanować pod kierunkiem fizjoterapeuty następnie wykonywać samodzielnie w domu, fizykoterapia i balneoterapia - jako profilaktyka)

Farmakologiczne:

- Niesteroidowe leki przeciwzapalne (leki pierwszego rzutu u chorych z bólem i sztywnością, w razie długo utrzymującej się dużej aktywności choroby należy kontynuować ich stosowanie zwracając szczególną uwagę na działania niepożądane)
- Leki przeciwbólowe (paracetamol, słabe leki opioidowe)
- Glikokortykosteroidy (zastrzyki dostawowe)
- Konwencjonalne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby (sulfasalazyna i metotreksat nie są skuteczne w postaci osiowej choroby)
- Biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby (inhibitory TNF: etanercept, infliksymab, adalimumab, golimumab, certolizumab)

Źródło: Szczeklik 2017

Epidemiologia

Spondyloartropatie zapalne (SpA) to przewlekłe choroby charakteryzujące się zapaleniem stawów o zróżnicowanym obrazie klinicznym, które w populacji ogólnej występują u 0,4–1,9% osób – częściej w krajach północnych niż południowych, co koreluje z obecnością antygeny zgodności tkankowej HLA-B27 w genotypach.

Obecnie wyodrębnia się częściej występującą (50–70% chorych) postać osiową oraz postać obwodową, uwzględnia się także objawy pozastawowe (m.in. zmiany tłuszczycowe, zapalenie jelit, błony naczyniowej oka). Niektóre obserwacje wskazują na odrębność mechanizmów komórkowych i molekularnych biorących udział w patogenezie tych postaci SpA.

Źródło: Kontny 2014

Częstość występowania osiowej spondyloartropatii według nowych kryteriów diagnostycznych spondyloartropatii osiowej w losowo dobranej grupie 816 osób w wieku 18-44 lat z przewlekłym bólem krzyża była oceniana w 101 ośrodkach reumatologicznych w Stanach Zjednoczonych. 514 chorych (63% z przewlekłym bólem krzyża) w tej grupie spełniało kryteria osiowej SpA, co pozwala na określenie, iż stanowi to częstość 0,7% w ogólnej populacji (701 na 100 tysięcy osób). Chorobowość zarówno zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa, jak i spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych oceniono na 0,35%, tj. 350/100 000 osób.

Źródło: Strand 2013

Rokowanie

Pierwsze 10 lat choroby jest szczególnie ważne dla dalszego rokowania, występuje często upośledzenie sprawności chorych, dochodzi do zmian w stawach obwodowych i zmian radiologicznych w obrębie kręgosłupa. Czas przeżycia chorych na ZZSK jest krótszy niż w ogólnej populacji w związku z powikłaniami np. amyloidozą, złamaniami kręgosłupa czy zmianami narządowymi. Jest także większa częstość współistnienia chorób sercowo-naczyniowych i śmiertelność z ich powodu. Ok. 10-30 % pacjentów rezygnuje z pracy zawodowej po 10 latach trwania choroby.

Źródło: Szczeklik 2017

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 5. Liczebność populacji docelowej na podstawie danych NFZ oraz opinii eksperta klinicznego

Dane NFZ	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska - Zastępca dyrektora ds. Klinicznych	Prof. dr hab. n. med. Anna Filipowicz-Sosnowska Przewodnicząca ZKLBCbR
<p>Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10 M46.8 (rozpoznanie główne):</p> <p>2012: 803 2013: 923 2014: 1 173 2015: 1 492 2016: 1 703 2017: 1896.</p> <p>Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK”:</p> <p>2017: 41*</p>	<p><i>Populacja całkowita:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Obecna liczba chorych w Polsce: około 25 – 58 % wszystkich osiowych spondyloartropatii tj. 800 – 2000 • Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce: 2-4/100 000 • Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją: 30 - 40 % <p><i>Pacjenci z brakiem skuteczności terapii co najmniej dwoma NLPZ lub 2 syntetycznymi LMPCh (łącznie):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Obecna liczba chorych w Polsce: 400 - 1000 • Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce: 1 – 2 / 100 000 • Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją: ok. 50% <p><i>Pacjenci z brakiem skuteczności terapii jednym TNF-α lub nietolerancją maksymalnie 2 TNF-α (łącznie):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Obecna liczba chorych w Polsce: 80 - 400 • Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce: 0,5/ 100 000 • Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją: ok. 20 – 30% 	<p><i>Populacja całkowita:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Obecna liczba chorych w Polsce: ok. 20 tys. • Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce: ok 5 tys. • Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją: ok 2 tys. <p><i>Pacjenci z brakiem skuteczności terapii co najmniej dwoma NLPZ lub 2 syntetycznymi LMPCh (łącznie):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Obecna liczba chorych w Polsce: 3 tys. • Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce: ok 3 tys. • Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją: ok. 1,5 tys. <p><i>Pacjenci z brakiem skuteczności terapii jednym TNF-α lub nietolerancją maksymalnie 2 TNF-α (łącznie):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Obecna liczba chorych w Polsce: ok 2 tys. • Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce: ok. 2 tys. • Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją: ok. 1,5 tys.

* - program funkcjonuje od lipca 2017 r.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących terapii dysfagii, w dniu 18 kwietnia 2018 r. przeszukano strony internetowe następujących organizacji:

- Guidelines International Network (GIN; <http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE; <https://www.nice.org.uk/>);
- National Health and Medical Research Council (NHMRC; <https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International (<http://english.prescrire.org>);
- National Guideline Clearinghouse (NGC; <https://www.guideline.gov/>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN; <http://www.sign.ac.uk/>);
- Association of the Scientific Medical Societies in Germany (AWMF) (<http://www.awmf.org>);
- Haute Autorité de santé (HAS) (<https://www.has-sante.fr>);
- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>);
- UpToDate (<https://www.uptodate.com/home>);
- DynaMed Plus (<http://www.dynamed.com>);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ; <https://www.ahrq.gov/>).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 11 wytycznych dotyczących leczenia spondyloartropatii osiowej. Wszystkie dokumenty zalecają zastosowanie inhibitorów TNF- α po nieskutecznej terapii NLPZ, jednak jedynie NICE 2018 konkretnie rekomenduje zastosowanie golimumabu. Cztery wytyczne SFR 2014, HAS 2008, ACR/SAA 2015, Stanisławska-Biernat2016 nie wspominają o golimumabie w kontekście terapii axSpA,

a pozostałe wymieniają go razem z adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem. Rekomendacje NICE 2018 wyszczególniają, iż wybór inhibitora TNF- α powinien być dokonany ze względu, który z dostępnych jest najtańszy. Dwie z rekomendacji zaznaczyły, żeby włączyć do terapii szczególnie inhibitory TNF- α monoklonalne. Pięć wytycznych (ASAS/EULAR 2016, CRA/SRCC 2014, NICE 2016, AWMF 2013, SFR 2014) zaznacza, że jeśli jeden z inhibitorów TNF- α nie jest skuteczny należy go zamienić na inny z tej grupy leków. Pięć rekomendacji (ASAS/EULAR 2016, CRA/SPARCC 2014, NICE 2016, SFR 2014, Stanisławska-Biernat2016) wyszczególnia, iż terapia axSpA powinna być zindywidualizowana, wytyczne ASAS/EULAR 2016 oraz Stanisławska-Biernat 2016 zaznaczają, iż istotna jest także edukacja pacjenta nt. choroby. Kilka rekomendacji (SER 2015, CRA/SPARCC 2014, ACR/SAA 2015, AWMF 2013, HAS 2008, Stanisławska-Biernat 2016) zaleca rehabilitację dla pacjentów z axSpA jako istotny element terapii. Trzy dokumenty (HAS 2008, CRA/SPARCC 2014, Stanisławska-Biernat 2016) rekomendują, aby ustalanie dawkowania i monitoring terapii anty TNF- α były po stronie lekarza reumatologa. Trzy rekomendacje zalecają zaprzestanie palenia tytoniu u pacjentów z axSpA ze względu na związek ze zwiększoną aktywnością i ciężkością choroby. Sześć wytycznych (ASAS/EULAR2016, HAS 2008, CRA/SPARCC 2014, AWMF 2013, SFR 2014, Stanisławska-Biernat 2016) zaleca alternatywnie, w miarę potrzeby, zastosowanie miejscowe glikokortykosteroidów, jednak SFR2014 nie zaleca stosowania ich w przypadku osiowej spondyloartropatii. Dwie z nich (ASAS/EULAR 2016, AWMF 2013) nie rekomendują długotrwałego stosowania glikokortykosteroidów. Pięć rekomendacji (ASAS/EULAR 2016, CRA/SPARCC 2014, ACR/SAA 2015, SFR 2014, AWMF 2013) zaleca wykonanie całkowitej alloplastyki stawu biodrowego (m.in. u pacjentów z poważnymi zwyrodnieniami stawów niezależnie od wieku), a ASAS/EULAR 2016, CRA/SPARCC 2014, SFR 2014, AWMF 2013, Stanisławska-Biernat 2016 zalecają w niektórych przypadkach wykonanie osteotomii kręgosłupa w celu skorygowania zniekształceń. Natomiast wytyczne HAS 2008 w ogóle nie rekomendują wykonania tego zabiegu. Rekomendacje NICE 2018, 2016, BSR/BHPR 2016, AWMF 2013, CRA/SPARCC 2014, Stanisławska-Biernat 2016 wyróżniają, iż w celu oceny odpowiedzi klinicznej powinno się stosować wskaźnik BASDAI oraz skalę VAS (jedynie CRA/SPARCC 2014 i Stanisławska-Biernat 2016 nie rekomendują VAS). Wytyczne NICE 2018,2016, BSR/BHPR 2016 dodatkowo zaznaczają, że personel służby zdrowia powinien zwrócić uwagę również na wszelkie fizyczne, sensoryczne lub edukacyjne trudności, które uznają za stosowne w ocenie klinicznej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
<p>NICE 2018 (Wielka Brytania)</p>	<p>Według wytycznych golimumab jest zalecany w leczeniu ciężkiej spondyloartropatii osiowej u pacjentów dorosłych, u których reakcja była nieodpowiednia lub wystąpił brak tolerancji NLPZ. Jeśli pacjenci i ich lekarze biorą pod uwagę leczenie golimumabem, adalimumabem, etanerceptem lub certolizumabem to powinien zostać wybrany najtańszy lek. Zaleca się ocenę odpowiedzi pacjenta na golimumab po 12 tygodniach od rozpoczęcia terapii. Leczenie powinno być kontynuowane jedynie wtedy, gdy jest wyraźna reakcja tzn. indeks BASDAI obniżony do 50% wartości oraz zmniejszenie o 2 cm lub więcej w skali VAS w zakresie bólu kręgosłupa. Przy takiej ocenie personel służby zdrowia powinien zwrócić uwagę również na wsze kie fizyczne, sensoryczne lub edukacyjne trudności, które uznają za stosowne.</p>
<p>ASAS/EULAR 2016 (Europa)</p>	<p>Leczenie pacjentów z axSpA powinno być zindywidualizowane pod względem aktualnych objawów (osiowe, obwodowe, pozastawowe) choroby u pacjenta oraz współistniejących chorób i czynników psychospołecznych. Monitorowanie choroby u pacjentów z axSpA powinno obejmować wyniki zgłaszane przez pacjenta, badań klinicznych, laboratoryjne i diagnostyki obrazowej. Częstotliwość monitorowania powinna być ustalana indywidualnie w zależności od objawów i ich nasilenia. Leczenie powinno być zgodne z założonym na początku celem terapii. Istotna w terapii jest edukacja pacjentów nt. choroby, zachęcanie do aktywności fizycznej (w sposób bezpieczny), zaprzestanie palenia oraz fizjoterapia, jeśli jest konieczna. Pacjenci z bólem i sztywnością powinni stosować NLPZ w maksymalnej dawce jako pierwsza linia leczenia. Jeśli pacjenci dobrze reagują na NLPZ zalecane jest kontynuowanie leczenia. Środki przeciwbólowe jak paracetamol i opioidy mogą być brane pod uwagę w przypadku leczenia bólu, jeśli poprzednie leczenie nie przyniosło efektów. Do rozważenia jest także zastosowanie glikokortykostreoidów w leczeniu miejscowego zapalenia mięśniowo-szkieletowego. Jednak w przypadku pacjentów z typem osiowym choroby nie jest zalecane długotrwałe stosowanie glikokortykosteroidów. Pacjenci z osiową spondyloartropatią nie powinni być leczeni csDMARD. Eksperci zalecają zastosowanie bDMARD u pacjentów z wysoką aktywnością choroby pomimo wcześniejszych, konwencjonalnych metod leczenia. Terapia rozpoczyna się TNFi (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab.), jeśli nie przyniesie zamierzonych efektów należy rozważyć przejście na inny TNFi lub IL-17i. Jeśli pacjent jest w stanie ciągłej remisji, zalecane jest zmniejszenie bDMARD. Eksperci zalecają u pacjentów z opornym na leczenie bólem, niepełnosprawnością lub z radiologicznymi zmianami całkowitą alloplastykę biodra. U pacjentów z ciężką postacią deformacji należy rozważyć osteotomię kręgosłupa.</p>

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
SER 2015 (Hiszpania)	<p>U pacjentów z aktywną axSpA zaleca się rozpoczęcie leczenia farmakologicznego jak najszybciej. Eksperti zalecają dla pacjentów z aktywną axSpA bez zmian radiologicznych, którzy nie mają odpowiedzi na NLPZ, terapię anti-TNF. Zastosowanie tocilizumabu nie jest zalecane u pacjentów wcześniej leczonych NLPZ lub/i anti-TNF. U pacjentów z axSpA, którzy osiągnęli efekt kliniczny nie zaleca się przerwania leczenia anti-TNF jedynie można rozpatrzyć zmniejszenie dawki. Eksperti twierdzą, że zastosowanie anti-TNF (szczególnie przeciwciała monoklonalne) u pacjentów z ZZSK jest skuteczne w zmniejszeniu liczby nawrotów zapalenia błony naczyniowej oka, jednak nie ma aktualnie danych na temat jego przewagi bądź niższości nad sulfasalazyną. Wytyczne wyszczególniają, aby u dorosłych z ZZSK jak i axSpA do terapii włączyć ćwiczenia pod nadzorem specjalisty. Zaleca się, aby pacjenci z axSpA zaprzestali palenia od momentu rozpoznania choroby.</p>
CRA/SPARCC 2014 (Kanada)	<p>Wytyczne wyszczególniają, iż leczenie niefarmakologiczne powinno zawierać edukację pacjenta, a także regularne ćwiczenia pod nadzorem wyspecjalizowanego fizjoterapeuty. Zaleca się także zaprzestanie palenia. W pierwszej linii leczenia eksperci rekomendują zastosowanie NLPZ, wyszczególnione jest także, iż powinny być to 2 leki z tej grupy stosowane min. 2 tygodnie, przy maksymalnej dawce. Decyzja o zastosowaniu NLPZ powinna być podjęta po ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego pacjenta. Podczas długotrwałej terapii NLPZ należy regularnie monitorować pacjenta. W leczeniu pacjentów z axSpA należy rozważyć wykorzystanie kortykosteroidów miejscowo. Wytyczne podkreślają, że nie ma dowodów na skuteczność leczenia axSpA lekami z grupy DMARD. SSZ, MTX i leflunomid mogą być wykorzystane u pacjentów z obwodowym SpA, mimo ich minimalnych do umiarkowanych dowodów skuteczności. Dawkowanie i monitorowanie leczenia powinno być zindywidualizowane. Terapia skojarzona DMARD zalecana jest u pacjentów, którzy mają złe prognozy, umiarkowany typ choroby oraz którzy nie zareagowali na monoterapię. W terapii jest możliwość wykorzystania antybiotyków jedynie w przypadku udowodnionego przewlekłego reaktywnego zapalenia stawów po Chlamydii. Leki z grupy TNFi są zalecane przy dużej aktywności axSpA pomimo wcześniejszej terapii pod nadzorem reumatologa. Eksperti twierdzą, iż nie ma dowodów na poparcie obowiązkowego stosowania DMARD przed/z TNFi u pacjentów z axSpA. Leczenie TNFi zalecane jest u pacjentów z axSpA po próbie terapii NLPZ z uporczywymi objawami oraz z dowodami na aktywną postać choroby zdefiniowaną przez min. 2 kryteria z następujących: BASDAI > 4, podwyższony CRP lub ESR, zmiany zapalne w stawach i/lub kręgosłupie wykryte w MRI. Zaleca się u pacjentów z obwodowym SpA i przewlekłym stanem zapalnym stosowanie inh bitorów TNF pomimo wcześniejszego leczenia NLPZ i jednym DMARD. U pacjentów z opornym na leczenie zapaleniem palców lub entezopatią z utrzymującym się stanem zapalnym rekomenduje się wykorzystanie TNFi. Do leczenia spondyloartropatii z grupy TNF wykorzystuje się infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab i certolizumab. Wybór konkretnego leku, dawkowanie i monitorowanie leczenia powinno być ustalane indywidualnie. Utrzymanie terapii TNFi powinno być oparte na uzyskaniu odpowiedzi klinicznej 16 tygodni po rozpoczęciu leczenia. Odpowiedź kliniczna definiowana w axSpA jest jako bezwzględna redukcja BASDAI o 2 punkty lub zmniejszenie o 50%. Pacjenci, którzy nie mają odpowiedzi na leczenie TNFi mogą przejść na inny lek z tej grupy. Jeśli TNFi są przeciwwskazane zalecane jest zastosowanie rytuksymabu lub ustekinumabu (w umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy). Całkowita alloplastyka stawu biodrowego zalecana jest u pacjentów z opornym na leczenie bólem, niepełnosprawnością i zmianami radiologicznymi niezależnie od wieku. U niektórych pacjentów operacje kręgosłupa np. osteotomia korekcyjna może być bardzo wartościowa.</p>
ACR/SA 2015 (USA)	<p>Wytyczne zalecają:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie TNFi u dorosłych z aktywną postacią axSpA bez zmian radiologicznych pomimo wcześniejszego leczenia NLPZ, • leczenie NLPZ ponad brak leczenia NLPZ u dorosłych z aktywną postacią choroby, • leczenie inhibitorami TNF ponad brak leczenia TNFi pomimo leczenia NLPZ u dorosłych z aktywną postacią choroby, • u pacjentów z aktywną postacią choroby nie rekomenduje się żadnego TNFi jako preferowanego wyboru oprócz pacjentów cierpiących na chorobę zapalną jelit lub nawracające zapalenie tęczówki, • brak stosowania gl kokortykosteroidów, u dorosłych pacjentów z aktywną postacią choroby, • leczenie TNFi będącymi przeciwciałami monoklonalnymi u dorosłych • fizjoterapię ponad jej brak u dorosłych z aktywną postacią choroby, • całkowitą alloplastykę, u pacjentów z zaawansowanym zapaleniem stawu biodrowego.
NICE 2016 (Wielka Brytania)	<p>Wytyczne dotyczą inh bitorów TNF w leczeniu ZZSK oraz axSpA bez zmian radiologicznych. Adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab są zalecane w leczeniu ciężkiego, aktywnego ZZSK po wcześniejszym nieefektywnym leczeniu NLPZ. Adalimumab, certolizumab i etanercept są rekomendowane u dorosłych z ciężką postacią axSpA po nieefektywnym leczeniu NLPZ. Leczenie pacjentów musi być zindywidualizowane m.in. w zależności od chorób współistniejących itd. Odpowiedź kliniczną na adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab należy ocenić po 12 tygodniach od rozpoczęcia terapii. Leczenie powinno być kontynuowane jedynie, gdy jest dowód na odpowiedź pacjenta, która definiowana jest jako: zmniejszenie wskaźnika BASDAI do 50% wartości sprzed leczenia lub o min. 2 jednostki, a także zmniejszenie w wizualnej skali analogowej (VAS) bólu kręgosłupa o min. 2cm. Leczenie innym inhibitorem TNF jest zalecane w przypadku, gdy pierwsze podanie inhibitora TNF nie przyniosło efektów lub pacjent go nie toleruje albo choroba przestała reagować po początkowej odpowiedzi. Oprócz zastosowania skali BASDAI i VAS służba zdrowia powinna zwrócić uwagę na wsze kie fizyczne, sensoryczne, edukacyjne, komunikacyjne trudności, które uznają za stosowne w przebiegu terapii.</p>

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
SFR2014 (Francja)	<p>Wytyczne wyszczególniają, iż optymalna terapia składa się z leczenia farmakologicznego i niefarmakologicznego. Ekspertsi zalecają rzucenie palenia, ponieważ wiąże się ono ze zwiększoną aktywnością i ciężkością choroby. W przypadku przeciwwskazań, NLPZ stanowi leczenie farmakologiczne pierwszej linii spondyloartropatii. Schemat leczenia powinien być ustalany indywidualnie biorąc pod uwagę czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, żołądkowo-jelitowego oraz nerek. Dawka powinna być jak najniższa. Analgetyki mogą być stosowane u pacjentów z bólem rezydualnym pomimo wcześniejszego leczenia NLPZ. Ekspertsi rozważają podanie glikokortykosteroidów miejscowo, jednak taka terapia nie jest uzasadniona w przypadku postaci osiowej spondyloartropatii. Wyszczególniono, iż obecnie nie ma zaleceń dotyczących stosowania DMARD w leczeniu axSpA oraz entezopatii, ewentualnie mogą być one stosowane w postaci obwodowej SpA. Jeżeli konwencjonalne leczenie nie przynosi efektów zaleca się wprowadzenie inhibitorów TNF do terapii. Do terapii TNFi można zakwalifikować pacjentów, którzy spełnili następujące kryteria: odpowiedź kliniczna na NLPZ była niedostateczna lub jej brak i w skali BASDAI ≥ 4 lub ASDAS ≥ 2.1 oraz obiektywne dowody zapalenia. Odpowiedź kliniczna na leczenie TNFi powinna być oceniana po co najmniej 3 miesiącach, przy użyciu odpowiednich narzędzi. Przy braku skuteczności TNFi nie rekomendowane jest zwiększenie dawki, jedynie po ponownej diagnostyce jest możliwość zmiany leku na inny z grupy TNFi. W sytuacji remisji choroby lub zmniejszenia aktywności, która będzie się utrzymywać co najmniej 3 do 6 miesięcy pod wpływem leczenia TNFi, można rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki leku lub zwiększenie odstępu między kolejnymi dawkami. Ekspertsi zaznaczyli, iż nie ma dowodów, aby stosować inne leki biologiczne niż z grupy TNFi u pacjentów z axSpA. Rekomenduje się całkowitą alloplastykę u pacjentów z lekoopornym bólem oraz z ciężkim upośledzeniem czynnościowym niezależnie od wieku. W rzadkich przypadkach zalecane jest wykonanie osteotomii kręgosłupa w celu skorygowania zniekształceń. Wytyczne nie wyszczególniają konkretnie golimumabu w schemacie leczenia.</p>
BSR/BHPR 2016 (Wielka Brytania)	<p>Wytyczne dotyczą leczenia pacjentów z axSpA lekami biologicznymi. Ekspertsi zaznaczają, iż terapia TNFi jest skuteczna w zmniejszaniu aktywności choroby i bólu kręgosłupa. Aktualnie nie ma wystarczających dowodów na stosowanie innych środków biologicznych w axSpA. Dla pacjentów z aktywną axSpA zalecana jest terapia inhibitorami TNF. Aktywna choroba definiowana jest przez skalę BASDAI oraz wizualną skalę analogową (VAS) ≥ 4 pomimo standardowej terapii. Ocenę BASDAI powinno się wykonać 2 razy w odstępie między sobą przynajmniej 4 tygodni. Podczas wyboru odpowiedniego TNFi należy uwzględnić objawy pozastawowe oraz opinię pacjenta. Początkową odpowiedź kliniczną należy ocenić po 3 do 6 miesiącach leczenia, a osoby reagujące na leczenie powinny być oceniane co 6 miesięcy. Odpowiedź kliniczna definiowana jest jako zmniejszenie wskaźnika BASDAI oraz w skali VAS zmniejszenie o min. 2 jednostki. Jeżeli nie jest możliwa ocena poprzez BASDAI ze względu na trudności poznawcze lub komunikacyjne, to ocenę aktywności choroby musi wykonać lekarz. W sytuacji braku reakcji na leczenie TNFi zaleca się zastosowanie alternatywnego leku z tej samej grupy.</p>
AWMF 2013 (Niemcy)	<p>Wytyczne zaznaczają, że leczenie pacjentów z axSpA powinno być multidyscyplinarne (leczenie farmakologiczne i niefarmakologiczne). Optymalne leczenie axSpA obejmuje również środki operacyjne. Istotne znaczenie w przebiegu terapii ma regularna aktywność fizyczna w życiu codziennym oraz ćwiczenia pod nadzorem wykwalifikowanej kadry. NLPZ są zalecane jako leki pierwszej linii leczenia u pacjentów z axSpA. Dawkowanie uzależnione jest od nasilenia choroby oraz preferencji pacjenta. Odpowiedź kliniczna powinna być oceniona po 2-4 tygodniach, jeśli w tym terminie nie będzie zadowalającego efektu to zaleca się zmianę na inny lek z grupy NLPZ. Długotrwałe leczenie ma potencjalne korzyści zwłaszcza u pacjentów z utrzymującą się aktywną chorobą. Należy regularnie monitorować pacjenta stosującego NLPZ. Ekspertsi zalecają terapię inhibitorami TNF (adalimumab, etanercept, golimumab, infliximab) u pacjentów z aktywną formą axSpA oraz u których odpowiedź na terapię NLPZ była niewystarczająca. Pacjenci z osiowym i obwodowym axSpA powinni być także leczeni inhibitorami TNF, jeśli mieli niewystarczającą odpowiedź na min. jedno podanie steroidów. Skuteczność terapii TNFi należy skontrolować po 12 tygodniach, leczenie może być kontynuowane, jeśli poprawa w skali BASDAI wyniesie 50% lub 2 punkty oraz ekspert wyda pozytywną opinię. W sytuacji niewystarczającej skuteczności TNFi zaleca się zmianę na inny lek z tej grupy. U pacjentów z axSpA i chorobą stawów obwodowych rekomenduje się podanie sulfasalazyny oraz alternatywnie metotreksat. Pacjentom z axSpA nie zaleca się długotrwałego stosowania kortykosteroidów ze względu na brak wystarczających dowodów, jednak jednorazowe do miejscowe zastosowanie może być niezbędne. Całkowita alloplastyka stawu biodrowego zalecana jest u pacjentów z poważnymi zwyrodnieniami stawów biodrowych niezależnie od wieku. W niektórych przypadkach zalecane jest wykonanie osteotomii kręgosłupa w celu skorygowania zniekształceń. Potrzeby rehabilitacyjne powinny być oceniane co 2 lata szczególnie u pacjentów z ograniczeniami funkcjonalnymi.</p>
HAS 2008 (Francja)	<p>Wytyczne wyszczególniają, że niezależnie od klinicznej postaci spondyloartropatii zaleca się podanie pacjentom leczenia przeciwbólowego lub słabe opioidy w monoterapii lub w połączeniu z leczeniem pierwszej lub drugiej linii. Rekomendacje dla pacjentów z axSpA są następujące: terapię zaleca się rozpocząć od podawania NLPZ w najniższej skutecznej dawce. W przypadku nieskuteczności lub nietolerancji rekomenduje się zmianę NLPZ. Kortykosteroidy nie wykazały skuteczności w leczeniu axSpA, jednak u niektórych pacjentów są potrzebne po niepowodzeniu lub nietolerancji NLPZ. Stosowanie ich powinno być ograniczone, krótkie okresy czasu i efektywne minimalne dawki. Po niepowodzeniu leczenia NLPZ (min. 3 miesiące min. 3 różne NLPZ w max. dawce) zalecane są jako terapia drugiej linii konwencjonalne DMARD szczególnie sulfasalazyna, metotreksat. W axSpA zalecana jest szczególnie terapia inhibitorami TNF jako leczenie drugiej linii. Ekspertsi zaznaczyli, że jest niepewność w stosunku do niepożądanych skutków ubocznych, szczególnie w perspektywie długoterminowej. Decyzja w sprawie przepisania któregoś z TNFi należy do reumatologa. Polecane substancje z grupy TNFi to: etanercept, adalimumab i infliximab. Stosowanie leków z tej grupy jest zalecane pod warunkiem, że: ustalono rozpoznanie SpA, choroba jest aktywna, ciężka i pacjent wcześniej przyjmował NLPZ (max. zalecana/tolerowana dawka). Dodatkowo w terapii istotne jest leczenie rehabilitacyjne dostosowane do stanu klinicznego pacjenta na wszystkich etapach choroby. Nie zaleca się natomiast osteotomii stawów kręgosłupa przez brak dowodów. Brak informacji w wytycznych o golimumabie.</p>

Organizacja, rok (kraj / region)	Rekomendowane interwencje
Stanisławska-Biernat 2016 (Polska)	Leczenie spondyloartropatii osiowej powinno być kompleksowe. Leczenie nefarmakologiczne SpA opiera się na edukacji pacjenta oraz regularnych ćwiczeniach. Natomiast leczenie farmakologiczne obejmuje: NLPZ, leki przeciwbólowe, u chorych z zajęciem stawów obwodowych (sulfasalazynę, metotreksat) oraz miejscowe stosowanie glikokortykosteroidów. Wytyczne opierają się na zaleceniach ASAS, tzn. u chorych na spondyloartropatię osiową nieodpowiadających na NLPZ należy rozważyć zastosowanie inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (tumor necrosis factor – TNF). Wytyczne zalecają ocenę czynników ryzyka działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, układu sercowo-naczyniowego i nerek możliwych po leczeniu NLPZ. Dawkę leku należy dostosować indywidualnie u każdego pacjenta. O dobrej odpowiedzi na leczenie TNFi świadczy zmniejszenie wartości BASDAI o 50% lub o ≥ 2 jednostki.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych oraz 1 stowarzyszenia pacjentów. Otrzymano 4 opinie, z których trzy (2 opinie ekspertów klinicznych oraz 1 opinia stowarzyszenia) decyzją Prezesa AOTMiT zostały uwzględniona w niniejszej AWA. Dopuszczone do AWA opinie przedstawiono poniżej.

Opinie ekspertów klinicznych:

Prof. nadzw. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska - Zastępca dyrektora ds. Klinicznych

- Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia: „Nieradiograficzna postać SpA może mieć przebieg bardzo agresywny objawy kliniczne i aktywność choroby może się nie różnić od agresywnie przebiegającego ZZSK. Według obowiązujących zaleceń ACR i EULAR taktyka leczenia zarówno nieradiograficznej spondyloartropatii jak i ZZSK powinny być jednakowe. Aktualnie w ramach refundacji możemy chorego leczyć tylko jednym inhibitorem TNF-alfa co uniemożliwia skuteczne leczenie chorych, którzy na taką terapię nie zareagowali lub mają objawy nietolerancji.”;
- Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu: „Zwiększenie dostępności do leczenia lekami o różnym mechanizmie działania. Możliwość zastosowania po niepowodzeniu lub nietolerancji jednego inhibitora TNF-alfa drugiego inhibitora TNF-alfa.”;
- Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii: „Poza przeciwwskazaniami zawartymi w ChPL nie dostrzegam.”;
- Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją wnioskowanej technologii: „Nie dostrzegam”;
- Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii: „Pacjenci aktywni zawodowo ze względu na podawanie leku 1x w miesiącu, pacjenci z nieadekwatną odpowiedzią na certolizumab lub przy braku tolerancji certolizumabu.”;
- Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii: „Pacjenci nie kwalifikujący się do terapii z powodu przeciwwskazań zgodnie z ChPL.”;
- Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe:

Istotny klinicznie punkt końcowy	Minimalna różnica odczuwalna przez chorego
Duża aktywność choroby określana jako: BASDAI ≥ 4 lub ASDAS $\geq 2,1$ ból kręgosłupa wg Sali VAS ≥ 4 ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza w skali VAS > 5 cm	zmniejszenie BASDAI $\geq 50\%$ lub ≥ 2 jednostki zmniejszenie ASDAS o minimum 50% lub $\geq 1,1$ jednostek

- Technologie opcjonalne:

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii		
Ciężka, aktywna postać SpA bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK <u>po nieskuteczności</u> co najmniej dwóch NLPZ / LMPCh				

Etanercept, Adalimumab, Certolizumab, Golimumab	Cerolizumab	30%	Obecnie refundowany jest 1 lek z określoną przetargiem ceną	Etanercept, Adalimumab, Certolizumab, Golimumab
Ciężka, aktywna postać SpA bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK <u>po nieskuteczności</u> jednego TNF-α lub nietolerancji dwóch TNF- α				
Etanercept, Adalimumab, Certolizumab, Golimumab	0	50%		Etanercept, Adalimumab, Certolizumab, Golimumab

- Średnia (wraz z zakresem) roczna liczba pacjentów, którzy spełniają kryteria włączenia do leczenia produktem leczniczym: „Okolo 100”;
- Inne uwagi: „Umożliwienie stosowania drugiego inhibitora TNF-alfa dla pacjentów o bardzo ciężkim przebiegu choroby umożliwia zwiększenie skuteczności leczenia tej grupy chorych.”

Prof. dr hab. n. med. Anna Filipowicz-Sosnowska Przewodnicząca Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych

- Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia: „Kolejny TNFα”;
- Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu: „Inny TNFα”;
- Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii: „Kolejny TNFα”;
- Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją wnioskowanej technologii: „W przypadku nietolerancji 2 TNFα wskazana szczególna ostrożność!”;
- Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii: „Wyszczególnione wskazanie jest już pewną subpopulacją chorych na ZZSK”;
- Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii: „brak danych”;
- Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe:

Istotny klinicznie punkt końcowy	Minimalna różnica odczuwalna przez chorego
„Remisja lub niska aktywność choroby”	„Ok. 50% spadek aktywności w porównaniu z aktywnością wyjściową, w ciągu 3 msc. Terapii”

- Technologie opcjonalne:

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii		
Ciężka, aktywna postać SpA bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK <u>po nieskuteczności</u> co najmniej dwóch NLPZ / LMPCh				
TNFα	Ok 3 tys.	-	-	-
Ciężka, aktywna postać SpA bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK <u>po nieskuteczności</u> jednego TNF-α lub nietolerancji dwóch TNF- α				
Kolejny TNFα	0,5%	-	-	-

- Średnia (wraz z zakresem) roczna liczba pacjentów, którzy spełniają kryteria włączenia do leczenia produktem leczniczym: „ok. 30-50/rok”
- Inne uwagi: „brak”

Opinia stowarzyszenia pacjentów:**Jolanta Grygielska – Prezes Zarządu Głównego Stowarzyszenia Reumatyków i ich Sympatyków**

- Najbardziej dotkliwe objawy ocenianego stanu klinicznego z punktu widzenia chorego: „Dolegliwości bólowe, niesprawność ruchowa.”;
- Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia: „Skuteczność leczenia, częstość podawania.”;
- Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu: „Dostępność leku np. odbiór w aptece najbliższej miejsca zamieszkania.”;
- Aspekty choroby odnośnie których pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii: „Ustąpienie dolegliwości bólowych i zmniejszenie ograniczeń fizycznych i działań niepożądanych leków.”;
- Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii: „Trudno określić.”;

Inne uwagi: „Opis programu lekowego z wprowadzaniem ww. technologii jest mało czytelny.”;

3.5. Refundowane technologie medyczne

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) w przedmiotowym wskazaniu refundowany jest lek Cimzia (certolizumab pegol).

Tabela 7. Wykaz leku refundowanego we wnioskowanym wskazaniu na podstawie Obwieszczenia MZ

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cimzia, roztwór do wstrzykiwań w amp.-strz., 200 mg/ml	2 amp.-strz	5909990734894	4024,08	4225,28	4225,28	bezpłatny	0 PLN

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Certolizumab pegol	<ul style="list-style-type: none"> • „Lek ten jest aktualnie refundowany. • W przypadku nieskuteczności NLPZ są powszechnie stosowane zgodnie z aktualną praktyką kliniczną w Polsce.” 	Wybór zasadny

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Cel analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania golimumabu (Simponi) w leczeniu ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), po niepowodzeniu co najmniej 2 niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), w porównaniu ze stosowaniem certolizumabu pegol oraz placebo (na potrzeby analizy bezpieczeństwa).”

Selekcji dokonywano na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, zdefiniowanych wg schematu PICOS, które zostały opisane w poniższej tabeli.

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy z rozpoznaniem ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych.	Chorzy z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa.	Populacja szersza niż wnioskowana.
Interwencja	Golimumab (Simponi) w dawce 50 mg raz w miesiącu	-	-
Komparator	Certolizumab pegol w dawce początkowej 400 mg (podana jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde) w tygodniach 0., 2. i 4. oraz dawce podtrzymującej 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie.	-	-
Punkty końcowe	<p><u>Ocena skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20, odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40, odsetek chorych z częściową odpowiedzią ASAS (ASAS PR), odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50, ocena aktywności choroby w skali ASDAS, ocena aktywności choroby w skali BASDAI, ocena funkcjonowania (sprawności fizycznej) w skali BASFI, ocena ruchomości kręgosłupa w skali BASMI, ocena objawów zapalenia w skali SPARCC, stężenie białka C-reaktywnego, ocena zapalenia przyczepów ścięgnistych w skali MASES, ocena bólu pleców, ocena jakości życia, <p><u>Ocena bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane łącznie, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, poważne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, poszczególne zdarzenia niepożądane, zgony. 	-	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<p>Do analizy efektywności klinicznej włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • prospektywne, • z randomizacją, • z grupą kontrolną. <p>W celu oceny efektywności praktycznej poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie golimumabu w analizowanej populacji chorych (dorośli chorzy z rozpoznaniem ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • pogładowy i przeglądowy charakter publikacji, • doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych, • badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych, • badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia, • badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia golimumabem. 	-
Inne kryteria	Publikacje w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim	-	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination) oraz rejestrów badań klinicznych: clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu. W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień, wyszukiwarek internetowych i strony internetowej producenta leku: <http://www.janssen.com/clinical-trials>. Ostatnią aktualizację wyszukiwania wnioskodawca przeprowadził 14 sierpnia 2017 roku.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz stosowanych operatorów logicznych.

W dniu 16 kwietnia 2018 r. Agencja przeprowadziła wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (przez PubMed), Embase, The Cochrane Library (CENTRAL, The Cochrane Database of Systematic Reviews). W wyniku wyszukiwań własnych Agencja nie odnalazła dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono łącznie 2 badania:

- 1 badanie porównujące stosowanie golimumabu z placebo (GO-AHEAD);
- 1 badanie porównujące stosowanie certolizumabu z placebo (RAPID-axSpA).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>GO-AHEAD <u>Źródło finansowania:</u> Merck & Company</p>	<p>Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.</p> <p>Liczba ośrodków: 52 ośrodki (m.in. Czechy, Dania, Finlandia, Niemcy, USA, Włochy); Liczba ramion: 2 (GOL vs PLC); Randomizacja: tak; Zaslepienie: tak, podwójnie; Typ hipotezy: superiority; Interwencje: Grupa A: GOL 50 mg/4 tyg Grupa B: PLC Podtyp wg AOTMiT: IIA; Ocena w skali Jadad: 3/5; Okres obserwacji: 16 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek: 18-45 lat; aktywna postać axSpA bez zmian radiologicznych na podstawie opinii lekarza; czas od diagnozy: ≤5 lat; przewlekłe bóle pleców trwające ≥ 3 miesiące; spełnienie kryteriów ASAS dla axSpA i 1 cecha axSpA lub obecność antygeny HLA-B27 i ≥2 cechy axSpA; całkowity ból pleców ≥ 4 i wskaźnik BASDAI ≥ 4 w skali VAS od 0 do 10 cm; niewystarczająca odpowiedź na leczenie lub nietolerancja co najmniej 1 niesteroidowego leku przeciwzapalnego (NLPZ) lub nietolerancja maksymalnej dawki NLPZ przez 30 dni. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> aktywne zmiany zapalne 3-4 stopnia jednostronne lub ≥ 2 stopnia dwustronne widoczne w obrazie RTG na badaniu wstępnym; systemowe reumatyczne stany zapalne inne niż axSpA bez zmian radiograficznych w okresie od badań wstępnych do początku badania; poważne zakażenia w ciągu 2 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki leku; przebyte przewlekłe lub nawracające choroby zakaźne; choroba limfoproliferacyjna, choroba nowotworowa w ciągu ostatnich 5 lat lub przewlekła niewydolność serca; leczenie inhibitorami TNF-α, lekami biologicznymi lub cytotoksycznymi, lekami modyfikującymi przebieg choroby lub badanymi lekami w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania; szczepienia w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania lub szczepienie Bacille Calmette-Guerin w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania; nieleczona gruźlica przed włączeniem do badania. <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa A: 106</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych, którzy w 16. tygodniu badania spełnili kryteria odpowiedzi ASAS20. <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych, którzy spełnili kryteria odpowiedzi ASAS40, z częściową remisją ASAS, odsetek chorych, którzy spełnili kryteria odpowiedzi BASDAI 50 (zwiększenie BASDAI o ≥50% w porównaniu do wartości początkowej), zmiana oceny wg SPARCC (wskaźnik SPARCC, ang. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) zmian zapalnych kręgosłupa w badaniu MRI w 16 tygodniu, zmiana wyników w skalach BASDAI, ASDAS, BASFI i BASMI w 16. tygodniu, ból pleców (0–10-cm VAS), zmiana stężenia CRP, ocena obrzęku i tkliwości stawów, Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES), jakość życia, zdarzenia niepożądane.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>RAPID-axSpA <u>Źródło finansowania:</u> UCB Pharma</p>	<p>Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.</p> <p>Liczba ośrodków: wieloośrodkowe, 83 ośrodki (Europa, Ameryka Północna, Ameryka Łacińska); Liczba ramion: 2 (CERT vs PLC); Randomizacja: tak, randomizacja centralna IVR i IWRS, w proporcji 1:1:1; Zasłepienie: tak, podwójne (przez 24 tyg.); Typ hipotezy: superiority; Interwencje: Grupa A: CERT podskórnym w dawce początkowej 400 mg w 0, 2 i 4 tyg., następnie w dawce 200 mg co 2 tyg. Grupa B: CERT podskórnym w dawce początkowej 400 mg w 0, 2 i 4 tyg., następnie w dawce 400 mg co 4 tyg. Grupa C: PLC Podtyp wg AOTMIT: IIA; Ocena w skali Jadad: 4/5; Okres obserwacji: 24 tyg. jako badanie randomizowane, kontrolowane PLC; do 48 tyg. jako badanie z zasłepieniem dawki; następnie otwarta kontynuacja badania do 204 tygodnia</p>	<p>Grupa B: 109</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy w wieku ≥ 18 lat z przewlekłym bólem pleców ≥ 3 m-ce, spełniający kryteria ASAS dla axSpA (Rudwaleit 2009); aktywna postać choroby - BASDAI ≥ 4, ból pleców ≥ 4 (na skali NRS od 0 do 10) (Rudwaleit 2009); CRP powyżej GGN i/lub zajęcie stawów krzyżowo-biodrowych widocznie na MRI wg definicji ASAS/OMERACT (Rudwaleit 2009); chorzy leczeni nieskutecznie lub nietolerujący ≥ 1 NLPZ w czasie ≥ 30 dniowej terapii ciągłej (maksymalnymi dawkami tolerowanymi) lub ≥ 2 NLPZ w czasie ≥ 2 tyg. (dla każdego z leków). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przewlekłe lub nawracające zakażenia, ciężkie lub zagrażające życiu infekcje (w ciągu < 6 m-cy przed oceną początkową w badaniu, w tym półpasiec) lub czynna (albo wysokie ryzyko wystąpienia) gruźlica, zapalenie wątroby typu B/C lub HIV w wywiadzie; wcześniejsze leczenie certolizumabem lub > 2 innymi lekami biologicznymi (> 1 inhibitor TNF*) lub chorzy z pierwotnym niepowodzeniem leczenia inhibitorem TNF; chorzy z całkowitym zeszywnieniem kręgosłupa. <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa A: 111 Grupa B: 107 Grupa C: 107</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych, którzy w 12. tygodniu badania spełnili kryteria odpowiedzi ASAS20. <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych, którzy spełnili kryteria odpowiedzi ASAS20 w 24 tygodniu, zmiana w stosunku do wartości początkowej w skali BASFI, BASDAI i BASMI w 12. i 24. tygodniu, odsetek chorych, którzy spełnili kryteria odpowiedzi ASAS40 wg EMA2009 (EMA 2009), ASAS5/6 lub z częściową remisją ASAS, odsetek chorych, którzy spełnili kryteria odpowiedzi BASDAI 50 (zwiększenie BASDAI o $\geq 50\%$ w porównaniu do wartości początkowej), pozostałe dodatkowe punkty końcowe: ASDAS MI, ASDAS ID (ASDAS $< 1,3$), zdarzenia niepożądane.

Szczegółowy opis badań pierwotnych włączonych do analizy głównej znajduje się w Rozdziale 4.2. AK wnioskodawcy.

Skale i kwestionariusze stosowane w badaniach

Wskaźnik ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) zaprojektowany został do mierzenia aktywności ZZSK (lecz można używać go również w przypadku nr-axSpA). Uwzględnia on między innymi poziom stanu zapalnego wyrażony zazwyczaj stężeniem białka C-reaktywnego (CRP) we krwi (ASDAS-CRP; rzadziej stosowana jest wersja uwzględniająca szybkość sedymentacji erytrocytów – ASDAS-ESR) (ASDAS):

$ASDAS = 0,12 \times \text{ból pleców} + 0,06 \times \text{czas trwania sztywności porannej} + 0,11 \times \text{ocena ogólna aktywności choroby przez pacjenta} + 0,07 \times \text{ból/obrzęk w obrębie stawów obwodowych} + 0,58 \times \text{Ln}(\text{CRP} + 1)$.

Wszystkie zmienne w powyższym wzorze poza stężeniem CRP wyrażone są w skali VAS 1-10 cm lub w 10-punktowej skali numerycznej).

Ocena w skali ASDAS < 1,3 pkt. oznacza nieaktywną postać choroby – ASDAS ID (ang. ASDAS inactive disease).

Zmniejszenie ASDAS co najmniej o 1,1 oznacza klinicznie istotną poprawę, natomiast zmniejszenie ASDAS co najmniej o 2 punkty – znaczną poprawę (Medycyna Praktyczna ASDAS).

Wskaźnik BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) jest narzędziem służącym do oceny aktywności choroby (ZZSK i nr-axSpA). Wskaźnik BASDAI zawiera się w skali od 0 do 10 pkt. lub od 0 do 10 cm. Oblicza się go na podstawie odpowiedzi udzielonych na 6 pytań dotyczących uczucia zmęczenia, bólu kręgosłupa, zapalenia stawów obwodowych, zapalenia przyczepów ścięgien i porannej sztywności kręgosłupa w ciągu ostatniego tygodnia. Każde z pytań oceniane jest w oparciu o skalę NRS od 0 pkt. - brak do 10 pkt – bardzo wysokie natężenie (Sieper 2009; Medycyna Praktyczna BASDAI).

Pytania dla BASDAI:

- Q1: Jak oceniłbyś/oceniłabyś ogólny poziom zmęczenia/męczliwości, których doświadczasz?
- Q2: Jak oceniłbyś/oceniłabyś ogólne nasilenie bólu w obrębie szyi, pleców i bioder?
- Q3: Jak oceniłbyś/oceniłabyś ogólne nasilenie bólu lub obrzęku w stawach innych niż szyja, plecy i biodra?
- Q4: Jak oceniłbyś/oceniłabyś ogólny dyskomfort związany z wrażliwością na dotyk lub ucisk któregokolwiek regionu ciała?
- Q5: Jak oceniłbyś/oceniłabyś ogólny poziom sztywności porannej w chwili przebudzenia?
- Q6: Jak długo trwa uczucie sztywności porannej od momentu przebudzenia (od 0 do 120 min).

$BASDAI = (Q1 + Q2 + Q3 + Q4 + (Q5 + Q6) / 2) / 5$

BASDAI 50 oznacza 50% poprawę wyniku BASDAI.

Wskaźnik oceny funkcjonowania (sprawności fizycznej) BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; w skali od 0 do 10 punktów lub cm) oblicza się korzystając z 10 pytań odnoszących się do stopnia sprawności przy wykonywaniu określonych czynności. Każdą czynność ocenia się w oparciu o skalę VAS od 0 do 10 (gdzie 0 oznacza pełną aktywność, a 10 – brak możliwości wykonania aktywności) (Sieper 2009).

Zadania oceniane w BASFI:

- Samodzielne (bez pomocy innej osoby lub sprzętu pomocniczego) założenie skarpet lub rajstop.
- Schylenie się do przodu (od pasa) i samodzielne podniesienie długopisu z podłogi.
- Samodzielne sięgnięcie do wysoko umieszczonej półki.
- Samodzielne wstanie z krzesła pozbawionego podłokietników bez pomocy rąk.
- Samodzielne powstanie z pozycji leżącej na plecach bez żadnej pomocy.
- Samodzielne (bez podparcia) stanie przez 10 minut bez uczucia dyskomfortu.
- Samodzielne wejście po 12-15 stopniach schodków, stawiając jedną nogę na każdym stopniu (bez użycia poręczy lub innych pomocy).
- Spoglądanie przez ramię bez konieczności odwracania całego ciała.

- Wykonywanie czynności wymagających wysiłku fizycznego (np.: fizjoterapia, uprawianie ćwiczeń gimnastycznych, prac w ogrodzie).
- Czynności dnia codziennego w domu i w pracy.

Wskaźnik BASFI jest średnią arytmetyczną z wartości wyników wszystkich 10 zadań (pytań).

Indeks BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) służy do oceny ruchomości kręgosłupa. Wskaźnik BASMI oceniany jest w 10-punktowej lub 10-centymetrowej, liniowej skali, gdzie 0 – nieograniczona ruchomość, a 10 – duże ograniczenie ruchomości. Na ocenę BASMI składają się następujące testy ruchomości kręgosłupa (Sieper 2009):

- odległość tragus-ściana,
- skłon do przodu,
- rotacja szyi,
- zgięcie boczne kręgosłupa,
- odległość międzykostkowa.

Wskaźnik BASMI jest średnią arytmetyczną z wartości wyników wszystkich 5 testów.

Wskaźnik MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) służy do oceny zapalenia przyczepów ścięgniętych w spondyloartropatii, w tym w łuszczykowym zapaleniu stawów. Wskaźnik MASES oceniany jest w 13-punktowej skali. Wyższy wynik oznacza gorszy stan zdrowia (Heuft-Dorenbosch 2003; MASES Score; Rheuma Charite MASES Score).

W kryteriach odpowiedzi ASAS bierze się pod uwagę: całkowitą ocenę stanu zdrowia przez pacjenta, ból pleców, BASFI oraz stan zapalny. ASAS 20 i 40 oznacza odpowiednio 20- i 40-procentową poprawę w odniesieniu do tych samych kryteriów, np. ASAS 20 oznacza:

- poprawę o $\geq 20\%$ i bezwzględną poprawę o ≥ 10 mm na skali 0–100 mm (lub o ≥ 1 jednostkę na skali 0–10) w co najmniej 3 z 4 domen:
 - o ogólnej oceny stanu zdrowia dokonanej przez chorego,
 - o oceny bólu (średnia z ogólnego bólu i bólu nocnego),
 - o stanu czynnościowego (określane przez BASFI),
 - o zapalenia (na podstawie BASDAI, średnia z dwóch ostatnich VAS zawierających sztywność poranną);

przy braku pogorszenia w pozostałej domenie (Przegląd Reumatologiczny).

Skala SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) służy do oceny objawów zapalenia na podstawie wyniku rezonansu magnetycznego. Ocenia się obecność zapalenia w 16 różnych miejscach. Maksymalny wynik kwestionariusza to 16 pkt. Wyższy wynik odzwierciedla bardziej zaawansowaną chorobę (Zahiroglu 2014).

Kwestionariusz SF-36 (ang. the Short Form – 36 Health Survey Questionnaire) jest standaryzowaną ankietą służącą do mierzenia HRQL.

Ankieta SF-36 składa się z 36 pytań. Pytania te służą do oceny 8 skal, takich jak:

- funkcjonowanie fizyczne (ang. physical functioning, PF),
- rola ograniczeń fizycznych (ang. role functioning, RF),
- ból fizyczny (ang. bodily pain, BP),
- ogólne zdrowie (ang. general health, GH),
- witalność (ang. vitality, VT),
- funkcjonowanie społeczne (ang. social functioning, SF),
- rola ograniczeń emocjonalnych (ang. emotional role functioning, RE)

- i zdrowie psychiczne (ang. mental health, MH).

Pierwsze 4 wymienione elementy (PF, PRF, BP i GH) składają się na sumaryczną komponentę fizyczną (ang. physical component summary, PCS), a 4 pozostałe (VT, SF, RE i MH) wchodzi w skład sumarycznej komponenty psychicznej (ang. mental component summary, MCS) (Ware 2001, Ware 2000, Ware 1992, Ware 2000b). Wyższa punktacja końcowa oznacza lepszy stan zdrowia.

Kwestionariusz EQ-5D jest szeroko stosowanym ogólnym, standaryzowanym narzędziem do pomiaru zależnej od zdrowia jakości życia i opisu stanu zdrowia, na które składa się ocena w zakresie 5 obszarów (zdolność poruszania się, samoopieka, czynności codzienne, ból/dyskomfort oraz niepokój/depresja) oraz drugiego komponentu – wizualnej skali analogowej (VAS, visual analogue scale; ocena stanu zdrowia). Wynik kwestionariusza EQ-5D zawiera się w przedziale -0,59-1,00, gdzie wartość 1,00 oznacza pełne zdrowie, a wartość 0 – zgon. Wartości ujemne oznaczają stany zdrowotne gorsze od zgonu. Minimalna istotna różnica (ang. minimal important difference, MID) dla kwestionariusza EQ-5D wynosi 0,074 pkt (Walters 2005). Kwestionariusz został zwalidowany również w warunkach polskich (Golicki 2010).

Kwestionariusz ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life) służy do oceny jakości życia w zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa. Kwestionariusz składa się z 18 pytań. Zakres wyniku kwestionariusza to od 0 do 18 pkt. Wyższy wynik odzwierciedla gorszy stan zdrowia (ASQoL questionnaire).

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę ryzyka błędu systematycznego badań GO-AHEAD i RAPID-axSpA wg zaleceń Cochrane, ocenę przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań GO-AHEAD i RAPID-axSpA wg. zaleceń Cochrane na podstawie AK wnioskodawcy

	GO-AHEAD	RAPID-axSpA
Randomizacja	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Zaślepienie oceny efektów	Nieznane ryzyko	Nieznane ryzyko
Niekompletne dane zaadresowane	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Selektywne raportowanie	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Ogólne ryzyko błędu	Nieznane ryzyko	Nieznane ryzyko

Skuteczność i bezpieczeństwo GOL vs PLC w leczeniu chorych na nr-axSpA oceniano w badaniu **GO-AHEAD**. Jest to wielośrodkowa, randomizowana, podwójnie zaślepiona próba kliniczna z grupami równoległymi. Randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem centralnego systemu IVRS oraz IWRS (ang. Interactive Web Response System). Pacjentów przypisano do grupy badanej i grupy kontrolnej w stosunku 1:1. Chorych stratyfikowano do grup na podstawie obecności zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych stwierdzonego w oparciu o wynik badania MRI oraz poziomu CRP. Autorzy badania nie przedstawili opisu randomizacji ani zaślepienia, co przyczyniło się do uzyskania 3/5 pkt w skali Jadad. Liczebność populacji włączonych do badania wyniosła 198 osób – 98 w grupie badanej i 100 w grupie kontrolnej. Wyniki przedstawiono dla populacji ITT. Okres obserwacji badania randomizowanego wynosił 16 tygodni, zaś faza otwarta – 44 tygodnie.

Randomizowana, podwójnie zaślepiona, wielośrodkowa próba kliniczna z grupami równoległymi **RAPID-axSpA** porównuje terapię CERT z PLC u chorych na axSpA (w ramach analizy uwzględniono wyłącznie wyniki dla podgrupy chorych na nr-axSpA). Autorzy badania zastosowali randomizację centralną przy pomocy systemu IVR oraz interaktywnego systemu internetowego (ang. interactive web response system). Pacjentów przypisano do grup badanych i grupy kontrolnej w stosunku 1:1:1 ze stratyfikacją względem ośrodka badawczego, spełnionych zmodyfikowanych kryteriów nowojorskich (tak vs nie) oraz stosowania uprzednio anty-TNF (tak vs nie). Badanie oceniono na 4/5 pkt w skali Jadad (niewystarczający opis zaślepienia). Liczebności ramion CERT 200 mg, CERT 400 mg i PLC wyniosły kolejno 111, 107 i 107 osób. Analizę statystyczną przeprowadzono dla populacji ITT. Wyniki dotyczące skuteczności zostały przedstawione dla wszystkich chorych zrandomizowanych do badania. W przypadku analizy bezpieczeństwa wyniki zostały przedstawione dla wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku i dla których otrzymano dane

dla okresu obserwacji wynoszącego ≤ 70 dni od przyjęcia ostatniej dawki badanego leku. Okres obserwacji fazy randomizowanej wyniósł 24 tygodnie. Następnie próbę kontynuowano do 48 tyg. jako badanie z zaślepieniem dawki i do 204 tygodnia w ramach otwartej kontynuacji badania. Typ zastosowanej hipotezy badawczej to *superiority*.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Brak raportowania zmian od wartości początkowych w przypadku parametrów ciągłych w publikacji z badania GO-AHEAD”;
- „W badaniu GO-AHEAD (...) w grupie golimumabu odsetek mężczyzn wynosił 62,2%, natomiast w grupie placebo – 52,0%.”

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Wyniki włączonych do AK badań zostały przedstawione w formie tabelarycznej oraz opisowej. Wyniki porównawcze przedstawiono z wykorzystaniem miar względnych w postaci ilorazu szans (OR) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (RD) oraz parametrów bezwzględnych NNT lub NNH (nieuwzględnione w AWA). Dla parametrów NNT i NNH podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji. Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano przy pomocy Microsoft Excel 2013. Metaanalizy wygenerowano w programie RevMan wersja 5.3.5. W celu porównania pośredniego wykorzystano metodę Buchera.

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „Ze względu na dość specyficzną definicję populacji wnioskowanej do analizy włączono badania przeprowadzone w populacji szerszej, bez względu na wcześniej stosowane leczenie. Nie odnaleziono badań przeprowadzonych w tak specyficznej populacji chorych, a zatem analizę przeprowadzono na podstawie badań dotyczących wszystkich dorosłych chorych z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej, niezależnie od wcześniej stosowanego leczenia.”
- „Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących golimumab z certolizumabem. Na podstawie odnalezionego badania bezpośredniego zidentyfikowano placebo jako komparator pośredni.”
- „Populację w badaniu GO-AHEAD stanowili chorzy z aktywną spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych, natomiast w badaniu RAPID-axSpA – chorzy z objawami spondyloartropatii osiowej, w tym z zeszytniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. W badaniu RAPID-axSpA wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono osobno w populacji chorych z nr-axSpA, spondyloartropatią osiową (axSpA) i ZZSK. Populacja chorych z ax-SpA była zbliżona pod względem charakterystyki początkowej. W grupie certolizumabu 400 mg czas trwania objawów choroby był jednak dłuższy niż w pozostałych grupach (7,3 roku vs 4,8 roku w grupie certolizumabu 200 mg i 4,5 roku w grupie placebo).”
- W analizie pośredniej uwzględniono wyniki z najbardziej zbliżonych okresów obserwacji, a więc 16 tygodni w badaniu GO-AHEAD oraz 12 tygodni w badaniu RAPID-axSpA (..)”
- „Brak raportowania zmian od wartości początkowych w przypadku parametrów ciągłych w publikacji z badania GO-AHEAD uniemożliwił przeprowadzenie porównania pośredniego w zakresie tych punktów końcowych.”
- „W badaniu RAPID-axSpA dane dotyczące bezpieczeństwa obejmują populację pacjentów z ZZSK oraz chorych z nr-axSpA. Ze względu na brak opublikowanych osobnych danych dla subpopulacji pacjentów z ZZSK i nr-axSpA, w analizie nie przeprowadzono pośredniego porównania golimumabu z certolizumabem.”
- Nie odnaleziono badań, w których oceniano efektywność praktyczną golimumabu w populacji dorosłych chorych z rozpoznaniem ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- ograniczenie wiarygodności wyników wynikające z konieczności przeprowadzenia porównania pośredniego;
- mała liczba włączonych badań dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa GOL i CERT oraz relatywnie niewielka liczebność populacji;
- brak wiarygodnych wyników dla długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa GOL i CERT w analizowanej populacji;
- nie odnaleziono wiarygodnych danych porównawczych na temat skuteczności praktycznej GOL i CERT;
- brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego dla 24-tyg. okresu obserwacji;
- Badanie GO-AHEAD obejmuje tylko 16-tyg. okres raportowania danych, a zatem niezbędne są wyniki z kolejnych punktów czasowych w celu potwierdzenia utrzymania się redukcji objawów z czasem (Sieper 2015).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Z uwagi na brak opublikowanych badań bezpośrednio porównujących GOL z CERT, w niniejszej analizie przedstawiono wyniki porównania pośredniego zgodnie z poniższym schematem:



Źródło: AK wnioskodawcy

W celu analizy pośredniej skuteczności i bezpieczeństwa GOL w porównaniu z CERT wykorzystano z metody Buchera.

Populacja wnioskowana to ciężka, aktywna postać spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych po niepowodzeniu co najmniej 2 NLPZ. Analizę przeprowadzono na podstawie badań dotyczących wszystkich dorosłych chorych z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej, niezależnie od wcześniej stosowanego leczenia, a więc w populacji szerszej niż wnioskowana.

W niniejszej AWA szczegółowo przedstawiono tylko te wyniki, dla których możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego. W odniesieniu do wyników GOL vs PLC wymieniono jedynie oceniane punkty końcowe wraz ze wskazaniem istotności/braku istotności statystycznej (szczegółowe wyniki miar skuteczności i bezpieczeństwa znajdują się w AK wnioskodawcy w Rozdziałach 5.1 i 6.1). W przypadku CERT vs PLC nie przedstawiono wyników dla okresu obserwacji dłuższego niż wykorzystany w niniejszym porównaniu pośrednim, tj. 12 tyg.; wyniki dla dłuższego okresu obserwacji fazy randomizowanej (24 tyg.) przedstawiono w AWA nr. OT.4351.13/2016.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

GOL vs PLC (podsumowanie wyników badania GO-AHEAD)

Ocena skuteczności wykazała **istotną statystycznie przewagę GOL nad PLC** w zakresie:

- odsetka chorych z odpowiedzią według kryteriów ASAS20;
- odsetka chorych z odpowiedzią według kryteriów ASAS40;
- odsetka chorych z częściową odpowiedzią ASAS;
- odsetka chorych z odpowiedzią według kryteriów BASDAI 50;
- końcowej oceny aktywności choroby według kryteriów ASDAS;
- końcowej oceny aktywności choroby w skali BASDAI;
- końcowej oceny sprawności fizycznej według kryteriów BASFI;
- końcowej oceny ruchomości w skali BASMI;
- końcowej oceny objawów zapalenia według kryteriów SPARCC;
- końcowego stężenia białka C-reaktywnego
- końcowej oceny bólu pleców w skali VAS;
- końcowej oceny jakości życia.

Nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic w odniesieniu do:

- końcowej oceny zapalenia przyczepów ścięgniastych w skali MASES.

GOL vs CER (porównanie pośrednie)

Poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego GOL (porównanie z PLC w ramach badania GO-AHEAD) vs CERT (porównanie z PLC w ramach badania RAPID-axSpA). Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności w zakresie odsetka chorych z odpowiedzią ASAS20 dla pośredniego porównania GOL z dwoma schematami dawkowania CERT: 200 mg co 2 tyg. oraz 400 mg co 4 tyg. (odrębnie i łącznie).

Tabela 12. Analiza skuteczności – porównanie pośrednie GOL vs CERT - odsetek chorych z odpowiedzią ASAS20.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	GOL vs CER OR [95% CI], p RD [95% CI], p
GOL vs CERT 200 mg				
GOL PLC	1	97 100	3,70 [2,04; 6,70], p<0,0001 0,31 [0,18; 0,44], p<0,00001	-
CER PLC	1	46 50	2,13 [0,94; 4,82], p=ns 0,19 [-0,01; 0,38], p=ns	1,74 [0,63; 4,77], p=ns 0,12 [-0,11; 0,35], p=ns
GOL vs CERT 400 mg				
GOL PLC	1	97 100	3,70 [2,04; 6,70], p<0,0001 0,31 [0,18; 0,44], p<0,00001	-
CER PLC	1	51 50	2,53 [1,13; 5,63], p=0,0234 0,23 [0,04; 0,42], p=0,0189	1,46 [0,54; 3,97], p=ns 0,08 [-0,15; 0,31], p=ns
GOL vs CERT łącznie				
GOL PLC	1	97 100	3,70 [2,04; 6,70], p<0,0001 0,31 [0,18; 0,44], p<0,00001	-
CER PLC	1	97 50	2,33 [1,16; 4,68], p=0,0175 0,21 [0,04; 0,38], p=0,0145	1,59 [0,64; 3,97], p=ns 0,10 [-0,11; 0,31], p=ns

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy GOL i CERT w zakresie odsetka chorych z odpowiedzią według kryteriów ASAS20.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności w zakresie odsetka chorych z odpowiedzią ASAS40 dla pośredniego porównania GOL z dwoma schematami dawkowania CERT: 200 mg co 2 tyg. oraz 400 mg co 4 tyg. (odrębnie i łącznie).

Tabela 13. Analiza skuteczności – porównanie pośrednie GOL vs CERT - odsetek chorych z odpowiedzią ASAS40.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	GOL vs CER OR [95% CI], p RD [95% CI], p
GOL vs CERT 200 mg				
GOL PLC	1	97 100	4,38 [2,37; 8,11], p<0,00001 0,34 [0,21; 0,47], p<0,00001	-
CER PLC	1	46 50	4,81 [1,86; 12,47], p=0,0012 0,32 [0,14; 0,49], p=0,0004	0,91 [0,29; 2,83], p=ns 0,02 [-0,20; 0,24], p=ns
GOL vs CERT 400 mg				
GOL PLC	1	97 100	4,38 [2,37; 8,11], p<0,00001 0,34 [0,21; 0,47], p<0,00001	-
CER PLC	1	51 50	4,67 [1,83; 11,89], p=0,0012 0,31 [0,14; 0,48], p=0,0004	0,94 [0,31; 2,87], p=ns 0,03 [-0,18; 0,24], p=ns

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	GOL vs CER OR [95% CI], p RD [95% CI], p
GOL vs CERT łącznie				
GOL PLC	1	97 100	4,38 [2,37, 8,11], p<0,00001 0,34 [0,21, 0,47], p<0,00001	-
CER PLC	1	97 50	4,74 [2,01; 11,13], p=0,0004 0,31 [0,17; 0,46], p=0,00001	0,92 [0,32; 2,65], p=ns 0,03 [-0,16; 0,22], p=ns

Na podstawie powyższych wyników stwierdzono porównywalną skuteczność GOL i CERT w zakresie odsetka chorych z odpowiedzią według kryteriów ASAS40.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności w zakresie odsetka chorych z częściową odpowiedzią ASAS dla pośredniego porównania GOL z dwoma schematami dawkowania CERT: 200 mg co 2 tyg. oraz 400 mg co 4 tyg. (odrębnie i łącznie).

Tabela 14. Analiza skuteczności – porównanie pośrednie GOL vs CERT - odsetek chorych z częściową odpowiedzią ASAS (ASAS PR)

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	GOL vs CER OR [95% CI], p RD [95% CI], p
GOL vs CERT 200 mg				
GOL PLC	1	97 100	2,24 [1,16; 4,35], p=0,02 0,15 [0,03; 0,27], p=0,01	-
CER PLC	1	46 50	6,17 [1,63; 23,38], p=0,0074 0,22 [0,08; 0,37], p=0,0028	0,36 [0,08; 1,61], p=ns -0,07 [-0,26; 0,12], p=ns
GOL vs CERT 400 mg				
GOL PLC	1	97 100	2,24 [1,16; 4,35], p=0,02 0,15 [0,03; 0,27], p=0,01	-
CER PLC	1	51 50	6,53 [1,76; 24,28], p=0,0051 0,23 [0,09; 0,38], p=0,0012	0,34 [0,08; 1,49], p=ns -0,08 [-0,27; 0,11], p=ns
GOL vs CERT łącznie				
GOL PLC	1	97 100	2,24 [1,16; 4,35], p=0,02 0,15 [0,03; 0,27], p=0,01	-
CER PLC	1	97 50	6,36 [1,83; 22,12], p=0,0036 0,23 [0,12; 0,34], p=0,0001	0,35 [0,09; 1,44], p=ns -0,08 [-0,24; 0,08], p=ns

Na podstawie porównania pośredniego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy GOL i CERT w zakresie odsetka chorych z remisją częściową według kryteriów ASAS.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności w zakresie odsetka chorych z odpowiedzią BASDAI 50 dla pośredniego porównania GOL z dwoma schematami dawkowania CERT: 200 mg co 2 tyg. oraz 400 mg co 4 tyg. (odrębnie i łącznie).

Tabela 15. Analiza skuteczności – porównanie pośrednie GOL vs CERT - odsetek chorych z odpowiedzią BASDAI 50.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	GOL vs CER OR [95% CI], p RD [95% CI], p
GOL vs CERT 200 mg				
GOL PLC	1	97 100	3,33 [1,85; 5,99], p<0,0001 0,29 [0,15; 0,42], p<0,0001	-

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator OR [95% CI], p RD [95% CI], p	GOL vs CER OR [95% CI], p RD [95% CI], p
CER PLC	1	46 50	5,25 [2,03; 13,60], p=0,0006 0,34 [0,16; 0,52], p=0,0002	0,63 [0,21; 1,94], p=ns -0,05 [-0,28; 0,18], p=ns
GOL vs CERT 400 mg				
GOL PLC	1	97 100	3,33 [1,85; 5,99], p<0,0001 0,29 [0,15; 0,42], p<0,0001	-
CER PLC	1	51 50	4,67 [1,83; 11,89], p=0,0012 0,31 [0,14; 0,48], p=0,0004	0,71 [0,24; 2,15], p=ns -0,02 [-0,24; 0,20], p=ns
GOL vs CERT łącznie				
GOL PLC	1	97 100	3,33 [1,85; 5,99], p<0,0001 0,29 [0,15; 0,42], p<0,0001	-
CER PLC	1	97 50	4,94 [2,10; 11,60], p=0,0003 0,32 [0,18; 0,47], p=0,00001	0,67 [0,24; 1,90], p=ns -0,03 [-0,23; 0,17], p=ns

Porównanie pośrednie wykazało porównywalną skuteczność GOL i CERT w zakresie odsetka pacjentów z odpowiedzią BASDAI 50.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności w zakresie końcowej oceny aktywności choroby w skali ASDAS dla pośredniego porównania GOL z dwoma schematami dawkowania CERT: 200 mg co 2 tyg. oraz 400 mg co 4 tyg. (odrębnie i łącznie).

Tabela 16. Analiza skuteczności – porównanie pośrednie GOL vs CERT - końcowa ocena aktywności choroby w skali ASDAS.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator MD [95% CI], p	GOL vs CER MD [95% CI], p
GOL vs CERT 200 mg				
GOL PLC	1	88 90	-0,93 [-1,26; -0,60], p<0,00001	-
CER PLC	1	46 50	-1,30 [-1,74; -0,86], p<0,00001	0,37 [-0,18; 0,92], p=ns
GOL vs CERT 400 mg				
GOL PLC	1	88 90	-0,93 [-1,26; -0,60], p<0,00001	-
CER PLC	1	51 50	-1,20 [-1,63; -0,77], p<0,00001	0,27 [-0,27; 0,81], p=ns
GOL vs CERT łącznie				
GOL PLC	1	88 90	-0,93 [-1,26; -0,60], p<0,00001	-
CER PLC	1	97 50	-1,20 [-1,51; -0,89], p<0,00001	0,27 [-0,18; 0,72], p=ns

Zgodnie z wynikami zamieszczonymi w powyższej tabeli, skuteczność GOL i CERT w zakresie końcowej oceny aktywności choroby według kryteriów ASDAS jest porównywalna.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności w zakresie końcowej oceny aktywności choroby w skali BASDAI dla pośredniego porównania GOL z dwoma schematami dawkowania CERT: 200 mg co 2 tyg. oraz 400 mg co 4 tyg. (odrębnie i łącznie).

Tabela 17. Analiza skuteczności – porównanie pośrednie GOL vs CERT- końcowa ocena aktywności choroby w skali BASDAI.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator MD [95% CI], p	GOL vs CER MD [95% CI], p
GOL vs CERT 200 mg				
GOL PLC	1	93 96	-1,75 [-2,50; -1,00], p<0,00001	-
CER PLC	1	46 50	-1,60 [-2,52; -0,68], p=0,0010	-0,15 [-1,34; 1,04], p=ns
GOL vs CERT 400 mg				
GOL PLC	1	93 96	-1,75 [-2,50; -1,00], p<0,00001	-
CER PLC	1	51 50	-1,60 [-2,54; -0,66], p=0,0012	-0,15 [-1,35; 1,05], p=ns
GOL vs CERT łącznie				
GOL PLC	1	93 96	-1,75 [-2,50; -1,00], p<0,00001	-
CER PLC	1	97 50	-1,60 [-2,26; -0,94], p<0,00001	-0,15 [-1,15; 0,85], p=ns

Na podstawie porównania pośredniego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy GOL i CERT w zakresie końcowej oceny aktywności choroby w skali BASDAI.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności w zakresie końcowej oceny aktywności fizycznej w skali BASFI dla pośredniego porównania GOL z dwoma schematami dawkowania CERT: 200 mg co 2 tyg. oraz 400 mg co 4 tyg. (odrębnie i łącznie).

Tabela 18. Analiza skuteczności – porównanie pośrednie GOL vs CERT - końcowa ocena aktywności fizycznej w skali BASFI

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator MD [95% CI], p	GOL vs CER MD [95% CI], p
GOL vs CERT 200 mg				
GOL PLC	1	93 97	-1,37 [-2,13; -0,61], p=0,0004	-
CER PLC	1	46 50	-2,00 [-3,02; -0,98], p=0,0002	0,63 [-0,64; 1,90], p=ns
GOL vs CERT 400 mg				
GOL PLC	1	93 97	-1,37 [-2,13; -0,61], p=0,0004	-
CER PLC	1	51 50	-1,70 [-2,69; -0,71], p=0,0011	0,33 [-0,92; 1,58], p=ns
GOL vs CERT łącznie				
GOL PLC	1	93 97	-1,37 [-2,13; -0,61], p=0,0004	-
CER PLC	1	97 50	-1,80 [-2,51; -1,09], p<0,00001	0,43 [-0,61; 1,47], p=ns

Wyniki porównania pośredniego wykazują brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy GOL i CERT w zakresie wyniku końcowego oceny sprawności fizycznej w skali BASFI.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności w zakresie końcowej oceny ruchomości w skali BASMI dla pośredniego porównania GOL z dwoma schematami dawkowania CERT: 200 mg co 2 tyg. oraz 400 mg co 4 tyg. (odrębnie i łącznie).

Tabela 19. Analiza skuteczności – porównanie pośrednie: GOL vs CERT - końcowa ocena ruchomości w skali BASMI.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator MD [95% CI], p	GOL vs CER MD [95% CI], p
GOL vs CERT 200 mg				
GOL PLC	1	94 100	-0,49 [-0,85; -0,13], p=0,008	-
CER PLC	1	46 50	-0,70 [-1,26; -0,14], p=0,0162	0,21 [-0,46; 0,88], p=ns
GOL vs CERT 400 mg				
GOL PLC	1	94 100	-0,49 [-0,85; -0,13], p=0,008	-
CER PLC	1	51 50	-0,40 [-1,00; 0,20], p=0,1978	-0,09 [-0,79; 0,61], p=ns
GOL vs CERT łącznie				
GOL PLC	1	94 100	-0,49 [-0,85; -0,13], p=0,008	-
CER PLC	1	97 50	-0,50 [-0,92; -0,08], p=0,0203	0,01 [-0,54; 0,56], p=ns

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy GOL i CERT w zakresie wyniku końcowej oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności w zakresie końcowej oceny objawów zapalenia w skali SPARCC dla pośredniego porównania GOL z dwoma schematami dawkowania CERT: 200 mg co 2 tyg. oraz 400 mg co 4 tyg. (łącznie).

Tabela 20. Analiza skuteczności – porównanie pośrednie GOL vs CERT łącznie - końcowa ocena objawów zapalenia w skali SPARCC.

Interwencja Komparator	Liczba badań	N	Interwencja vs Komparator MD [95% CI], p	GOL vs CER MD [95% CI], p
GOL PLC	1	74 87	-7,11 [-10,70; -3,52], p=0,0001	-
CER PLC	1	39 17	-10,50 [-17,73; -3,27], p=0,0044	3,39 [-4,68; 11,46], p=ns

Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność GOL i CERT w zakresie wyniku końcowej oceny objawów zapalenia według kryteriów SPARCC.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W badaniu RAPID-axSpA (CERT vs PLC) dane dotyczące bezpieczeństwa obejmują łącznie populację pacjentów z ZZSK oraz chorych z nr-axSpA (brak osobnych danych dla subpopulacji pacjentów z ZZSK i nr-axSpA). Z uwagi na powyższe, w analizie wnioskodawcy nie przeprowadzono pośredniego porównania GOL z CERT.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności dla porównania bezpośredniego GOL z PLC na podstawie badania GO-AHEAD.

Tabela 21. Analiza bezpieczeństwa GOL vs PLC - zdarzenia niepożądane (dane z badania GO-AHEAD)

Punkt końcowy	N _i /N _k	L _i /L _k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p
Zdarzenia niepożądane łącznie	97/100	40/47	0,79 [0,45; 1,39]	ns	0,88 [0,64; 1,20]	ns
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	97/100	13/17	0,76 [0,35; 1,65]	ns	-0,04 [-0,14; 0,06]	ns
Poważne zdarzenia niepożądane	97/100	1/2	0,51 [0,05; 5,72]	ns	-0,01 [-0,04; 0,02]	ns
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	97/100	2/1	2,08 [0,19; 23,37]	ns	0,01 [-0,02; 0,04]	ns
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	97/100	10/6	1,80 [0,63; 5,16]	ns	0,04 [-0,03; 0,12]	ns
Zgon płodu u partnerki	97/100	1/0	3,12 [0,13; 77,63]	ns	0,01 [-0,02; 0,04]	ns
Kamica żółciowa	97/100	0/1	0,34 [0,01; 8,45]	ns	-0,01 [-0,04; 0,02]	ns
Ból pleców	97/100	0/1	0,34 [0,01; 8,45]	ns	-0,01 [-0,04; 0,02]	ns

i - Grupa interwencji badanej; k - grupa kontrolna; N – liczebność grupy; L – liczba zdarzeń niepożądanych

Wyniki badania GO-AHEAD wskazują, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, zgonu płodu u partnerki, kamicy żółciowej i bólu pleców jest porównywalna. W analizowanej próbie klinicznej nie raportowano poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, poważnych infekcji, aktywnej gruźlicy, nowotworów, poważnej nadwrażliwości systemowej oraz zgonów.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie Iannone 2017 (rzeczywista praktyka kliniczna)

Cel: Ocena wytrwania na terapii z zastosowaniem GOL, w tym ocena czynników prognostycznych wytrwania, wśród pacjentów z ZZSK, zapaleniem stawów kręgosłupa lub ZZSK w prospektywnie obserwowanej kohorcie.

Metodyka: Nieinterwencyjne badanie długoterminowe dotyczące leczonych GOL pacjentów z ZZSK, zapaleniem stawów kręgosłupa lub ZZSK. Oceniane punkty końcowe: wskaźnik wytrwania na terapii GOL i czynniki prognostyczne przerwania leczenia. Wytrwanie na terapii analizowano z wykorzystaniem modeli Kaplan-Meier i Cox. Wartość HR dla przerwania stosowania GOL oszacowano poprzez model hazardu regresji Cox'a.

Wyniki: Badanie obejmowało 416 pacjentów leczonych GOL z powodu SpA, zapalenia stawów kręgosłupa lub ZZSK. Wśród pacjentów cierpiących na SpA, 100 miało postać radiologiczną i nieradiologiczną axSpA, a 47 postać obwodową. Ogólny 2-letni wskaźnik wytrwania na terapii wynosił 70,2% bez różnic między chorobami lub liniami leczenia w zakresie hazardu przerwania terapii. Najsilniejszym predyktorem przerwania terapii była płęć żeńska (HR 1,95). Monoterapia GOL była związana z większym ryzykiem przerwania leczenia (HR 1,67). W przypadku SpA, predyktorem dyskontynuacji leczenia była płęć żeńska (HR 4,19) oraz brak objawów pozastawowych (HR 4,60). W przypadku stanu zapalnego kręgosłupa czas trwania choroby był negatywnie skorelowany z przerwaniem leczenia (HR 0,093), zaś monoterapia GOL – pozytywnie (HR 2,21). Co ciekawe,

brak osiągnięcia odpowiedzi wg EULAR w przeciągu 3 miesięcy był tylko jedynym predyktorem dyskontynuacji GOL w przypadku pacjentów z ZZSK (HR 3,03).

Wnioski: Udokumentowano, że pacjenci stosujący GOL mają wysoki wskaźnik wytrwania na terapii tym lekiem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Pacjenci SpA płci męskiej z objawami pozastawowymi, pacjenci z PsA podczas jednoczesnego leczenia DMARD i pacjenci z RZS, którzy uzyskali wczesną odpowiedź kliniczną, mieli największe prawdopodobieństwo kontynuacji terapii GOL przez 2 lata.

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

Najczęstsze zdarzenia niepożądane wg. ChPL

Zdarzenia niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$) i często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) wg klasyfikacji układów i narządów:

- bardzo często:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zakażenia górnych dróg oddechowych (zapalenie nosowej części gardła, zapalenie gardła, zapalenie krtani oraz zapalenie błony śluzowej nosa);

- często:

- 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, powierzchowne 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 na podstawie ChPL

Zakażenia

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. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Simponi, każdy pacjent musi być zbadany w kierunku występowania czynnej lub utajonej gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad dotyczący przebiegu gruźlicy lub ewentualnych kontaktów z osobami chorymi na gruźlicę i wcześniejszego i (lub) aktualnego leczenia immunosupresyjnego. Należy również przeprowadzić u wszystkich pacjentów (można zastosować miejscowe zalecenia) odpowiednie badania przesiewowe, np. badanie radiologiczne (zdjęcie) klatki piersiowej, próba tuberkulinowa, badania krwi. Zaleca się, aby przeprowadzenie tych badań odnotować w Karcie Bezpieczeństwa pacjenta. Należy pamiętać, że może wystąpić fałszywie ujemny wynik próby tuberkulinowej, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z zaburzoną odpornością. W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy nie można rozpoczynać leczenia produktem Simponi. Jeśli istnieje podejrzenie utajonej gruźlicy, należy to skonsultować z lekarzem posiadającym doświadczenie w leczeniu gruźlicy. We wszystkich sytuacjach opisanych poniżej, należy bardzo dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko płynące z leczenia produktem Simponi. W przypadku rozpoznania utajonej gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia produktem Simponi musi być podjęte profilaktyczne leczenie przeciwgruźlicze utajonej gruźlicy zgodnie z lokalnymi zaleceniami. U pacjentów z kilkoma czynnikami ryzyka gruźlicy lub poważnym czynnikiem ryzyka gruźlicy i ujemnym testem w kierunku gruźlicy utajonej, należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze przed rozpoczęciem leczenia produktem Simponi. Zastosowanie leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem leczenia produktem Simponi należy także rozważyć u pacjentów z wywiadem utajonej lub czynnej gruźlicy w przeszłości, gdy nie można uzyskać potwierdzenia, czy otrzymali oni odpowiednie leczenie. U pacjentów leczonych produktem Simponi obserwowano przypadki czynnej gruźlicy podczas leczenia i po leczeniu gruźlicy utajonej. Pacjentów leczonych produktem Simponi należy uważnie kontrolować, czy występują u nich objawy podmiotowe i przedmiotowe czynnej gruźlicy. Dotyczy to pacjentów z ujemnym testem w kierunku gruźlicy utajonej, pacjentów leczonych z powodu gruźlicy utajonej i pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni z powodu gruźlicy. Wszystkich pacjentów należy informować o konieczności kontaktu z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów sugerujących wystąpienie gruźlicy (uporczywy kaszel, wyniszczenie/zmniejszenie masy ciała, stany podgorączkowe) podczas leczenia lub po leczeniu 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 antygeny powierzchniowego). W niektórych przypadkach doszło do zgonów. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Simponi pacjentów należy zbadać, czy występuje u nich zakażenie wirusem HBV. W przypadku pacjentów, u których wynik testu jest pozytywny, zalecana jest konsultacja z lekarzem doświadczonym w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B. Nosicieli 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 niezny. 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 porejestracyjnym u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (do 22. roku życia) leczonych antagonistami TNF (początek leczenia w wieku ≤ 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), łuszczykowym 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. W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu rzadko obserwowano przypadki wątrobowo-śledzionowego chłoniaka T-komórkowego (ang. HSTCL, hepatosplenlic T-cell lymphoma) u pacjentów leczonych innymi antagonistami TNF (patrz punkt 4.8). Ten rzadki rodzaj chłoniaka T-komórkowego ma bardzo szybki przebieg i zwykle kończy się śmiercią. Większość przypadków stwierdzono u młodzieży i młodych dorosłych mężczyzn, przy czym niemal wszyscy z nich przyjmowali jednocześnie azatioprynę (AZA) lub 6-merkaptopurynę (6-MP) z powodu nieswoistego zapalenia jelit. Należy starannie rozważyć możliwe ryzyko związane ze stosowaniem AZA lub 6-MP w skojarzeniu z produktem Simponi. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju wątrobowo-śledzionowego chłoniaka T-komórkowego u pacjentów leczonych antagonistami TNF.

Nowotwory złośliwe inne niż chłoniak

W kontrolowanych badaniach klinicznych fazy IIb i III, produktu Simponi, reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczykowego 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. W eksploracyjnym badaniu klinicznym oceniającym zastosowanie produktu Simponi u pacjentów z ciężką utrzymującą się astmą, stwierdzono występowanie większej ilości nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych produktem Simponi niż u pacjentów grupy kontrolnej.

Znaczenie tych danych nie jest znane.

W eksploracyjnym badaniu klinicznym oceniającym stosowanie infliksymabu - innego antagonisty TNF, u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o umiarkowanym i ciężkim nasileniu, stwierdzono występowanie większej ilości nowotworów złośliwych, głównie płuc lub głowy i szyi, u pacjentów leczonych infliksymabem niż u pacjentów grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi palaczami. Należy zatem zachować ostrożność podczas stosowania jakiegokolwiek antagonisty TNF u pacjentów z POChP oraz u pacjentów – nałogowych palaczy, u których ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego jest zwiększone.

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 plastykę 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 α 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

Zgłaszano przypadki pancytopenii, leukopenii, neutropenii, agranulocytozy, niedokrwistości aplastycznej i trombocytopenii u pacjentów otrzymujących antagonistów TNF, w tym produkt leczniczy Simponi. 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, błądź). 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.

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.

Informacje ze strony EMA

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa na stronach URPL, EMA i FDA. Na stronie internetowej EMA nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla golimumabu, jednakże przedstawione zostały zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących golimumab (tabela poniżej).

Tabela 22. EMA – zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących GOL

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	176	61
Zaburzenia serca	262	111
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	18	0
Zaburzenia ucha i błędnika	41	34
Zaburzenia endokrynologiczne	25	7
Zaburzenia oka	202	122
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	610	319
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	1 079	926
Zaburzenia wątroby	94	60
Zaburzenia układu immunologicznego	133	109
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	1 691	919
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	616	630
Nieprawidłowe wyniki badań	337	256
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	113	69
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	749	725
Choroby nowotworowe	499	109
Zaburzenia układu nerwowego	630	308
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	25	14
Problemy związane z produktem	100	257
Zaburzenia psychiczne	167	115
Zaburzenia nerek i układu moczowego	159	64
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	52	35
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	498	245
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	571	279
Sytuacje społeczne	57	42
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	332	274
Zaburzenia naczyniowe	242	146

Informacje ze strony FDA

W bazie danych FDA zidentyfikowano przez Wnioskodawcę następujące informacje dla pracowników służby zdrowia:

- listopada 2011 r.

Informacja dla pracowników służby zdrowia o potrzebie zachowania czujności w przypadku wystąpienia nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych inhibitorami TNF oraz o konieczności zgłaszania zaobserwowanych przypadków nowotworów do programu FDA MedWatch lub do producenta. Pracownicy służby zdrowia mogą być proszeni przez FDA lub producenta o dodatkowe kliniczne oraz diagnostyczne informacje odnoszące się do przypadków nowotworów złośliwych, w tym m.in. charakterystykę pacjenta, czynniki ryzyka choroby nowotworowej, narażenie na inne immunosupresyjne produkty lub produkty niosące ryzyko wystąpienia nowotworu, wyniki biopsji.

- 7 wrzesień 2011 r.

Komunikat skierowany do pracowników służby zdrowia informujący o tym, że (1) pacjenci leczeni blokerami TNF- α mają zwiększone ryzyko rozwoju poważnych zakażeń z udziałem wielu narządów, które mogą prowadzić do hospitalizacji zgonu z powodu bakterii, mykobakterii, grzybów, wirusów, pasożytów i innych patogenów oportunistycznych; (2) do ramki z ostrzeżeniami odnoszącymi się do całej grupy blokerów TNF- α dodano patogeny bakteryjne *Listeria* i *Legionella*; (3) w grupie pacjentów z przewlekłym lub nawracającym zakażeniem oraz u pacjentów narażonych na wystąpienie zakażenia, przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć ryzyko oraz korzyści płynące ze stosowania blokerów TNF- α ; (4) pacjenci powyżej 65 roku życia oraz pacjenci przyjmujący jednocześnie inne leki immunosupresyjne mogą być bardziej narażeni na ryzyko zakażenia; (5) przed rozpoczęciem leczenia blokerami TNF- α oraz okresowo w trakcie leczenia, pacjent powinien być oceniany pod kątem czynnej gruźlicy oraz przebadany na obecność infekcji utajonej; (6) w czasie przyjmowania antagonistów TNF pacjenci powinni być monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych ciężkich zakażeń; (7) empiryczne leczenie przeciwgrzybicze należy rozważyć u pacjentów z grupy ryzyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych, u których dochodzi do rozwoju ciężkiej choroby ogólnoustrojowej; (8) pracownicy służby zdrowia powinni zgłaszać działania niepożądane występujące podczas przyjmowania blokerów TNF- α do programu FDA MedWatch.

- 14 i 18 kwiecień 2014 r.

Zalecenia dla pracowników służby zdrowia wskazujące na konieczność (1) dyskusowania z pacjentami oraz ich opiekunami na temat zwiększonego ryzyka zachorowania na HSTCL (ang. *Hepatosplenic T-cell lymphoma*), zwłaszcza u młodzieży i młodych dorosłych, z uwzględnieniem ryzyka i korzyści wynikających ze stosowania blokerów TNF, azatiopryny, i/lub merkaptopuryny i innych leków immunosupresyjnych; (2) edukowania pacjentów oraz ich opiekunów na temat oznak i objawów nowotworów, takich jak HSTCL tak, aby byli ich oni świadomi i mogli poddać się ich ocenie i leczeniu, objawy mogą obejmować powiększenie śledziony, powiększenie wątroby, bóle brzucha, utrzymującą się gorączkę, nocne poty i utratę masy ciała; (3) monitorowania powstawania nowotworów u pacjentów leczonych blokerami TNF, azatiopryną, i/lub merkaptopuryną; (4) uświadomienia, że osoby z reumatoidalnym zapaleniem stawów, chorobą Crohna, zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, łuszczycowym zapaleniem stawów i łuszczycą plackowatą mogą być bardziej narażeni na rozwój chłoniaka niż populacja ogólna USA. W związku z tym, w powyżej wymienionych subpopulacjach pacjentów, może okazać się trudne do zmierzenia zwiększone ryzyko rozwoju nowotworów w wyniku stosowania blokerów TNF, azatiopryny i/lub merkaptopuryny; (5) zgłaszania niekorzystnych zdarzeń niepożądanych występujących podczas przyjmowania blokerów TNF- α azatiopryny i/lub merkaptopuryny do programu FDA MedWatch

- sierpnia 2009 r.

Oprócz informacji zawartych powyżej komunikat zawiera informację dla pracowników służby zdrowia o możliwości pojawienia się lub nasilenia łuszczycy w trakcie leczenia blokerami TNF oraz prośbę o informowanie pacjentów oraz ich opiekunów na temat objawów łuszczycy.

- września 2008 r.

Komunikat dla służby zdrowia zawierający następujące informacje: (1) pacjenci przyjmujący blokery TNF są narażeni na ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych, takich jak histoplazmoza, drożdżycza, aspergiloza, kandydoza i inne zakażenia oportunistyczne. Pracownicy służby zdrowia powinni być wiadomi tych zagrożeń u pacjentów, którzy mieszkają w rejonach endemicznych grzybic; (2) pacjenci powinni być ściśle monitorowani w trakcie i po zakończeniu leczenia blokerami TNF, odnośnie rozwoju objawów podmiotowych i ewentualnego ogólnoustrojowego zakażenia grzybiczego, w tym gorączki, złego samopoczucia, utraty masy ciała, potów, kaszlu, nudności, nacieków płucnych lub poważnej choroby układowej. Pacjenci, u których wystąpiło zakażenie, powinni przerwać leczenie blokerami TNF i zostać poddani pełnej diagnostyce, która może obejmować ocenę histopatologiczną i cytologiczną, wykrywanie antygenu i miana przeciwciał w surowicy; (3) w przypadku pacjentów, którzy przebywają lub podróżują w regionach, w których występują grzybice endemiczne, inwazyjne zakażenia grzybicze należy podejrzewać w przypadku wystąpienia objawów ewentualnego ogólnoustrojowego zakażenia grzybiczego. Decyzja o podaniu empirycznego leczenia przeciwgrzybiczego u tych pacjentów, jeżeli jest to możliwe, powinna być wykonana w porozumieniu ze specjalistami chorób zakaźnych, posiadających doświadczenie w diagnostyce leczenia inwazyjnych zakażeń grzybiczych; (4) leczenie blokerami TNF może zostać wznowione po wyleczeniu zakażenia. Decyzja o ponownym podaniu blokerów TNF powinna obejmować ponowną ocenę korzyści ryzyka wynikających ze stosowania

blokerów TNF, zwłaszcza u pacjentów, którzy mieszkają w regionach endemicznych grzybic. Jeżeli jest to możliwe, decyzja o ponownym podaniu terapii blokerami TNF oraz czasie trwania leczenia przeciwgrzybiczego powinna zostać podjęta w porozumieniu ze specjalistą chorób zakaźnych.

4.3. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny opracowań wtórnych dotyczących stosowania GOL w populacji dorosłych chorych z rozpoznaniem ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych. Przegląd dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library i Centre for Reviews and Dissemination z datą odcięcia 17 sierpnia 2017 r. Ostatecznie do analizy włączono 2 przeglądy systematyczne (Palazzi 2016 i Sepriano 2017), oraz 1 opracowanie oceniające raport HTA (AWMSG 2016). W wyniku przeprowadzonego przez Agencję wyszukiwania aktualizacyjnego (16 kwietnia 2018 r.) nie odnaleziono dodatkowych opracowań wtórnych.

Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje z odnalezionych opracowań wtórnych.

Palazzi 2016

Cel: Ocena stosowania GOL w leczeniu chorych ze spondyloartropatią osiową.

Metodyka: Autorzy raportu przeprowadzili systematyczny przegląd piśmiennictwa, który objął bazy danych Medline, Embase i Cochrane. W publikacji nie podano informacji o dacie odcięcia, słowach kluczowych ani liczbie analityków przeszukujących bazy danych. Nie podano także dodatkowych kryteriów włączenia i wykluczenia badań.

Wyniki: Do opracowania włączono 2 randomizowane badania kliniczne, w tym 1 oceniające stosowanie golimumabu w populacji chorych ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych – GO-AHEAD. W badaniu GO-AHEAD chorych z nr-axSpA (N=198) randomizowano do grup golimumabu 50 mg co 4 tygodnie i placebo. Spośród 198 chorych randomizowanych w badaniu, 197 było leczonych (97 w grupie golimumabu i 100 w grupie placebo). W badaniu wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność golimumabu w zakresie odpowiedzi ASAS20 (71,1% vs 40,0%, $p<0,0001$), ASAS40 (56,7% vs 23,0%, $p<0,0001$), BASDAI50 ($p<0,0001$), ASAS PR ($p<0,0136$) oraz zmiany oceny objawów zapalenia SPARCC ($p<0,0001$). W grupie golimumabu obserwowano także większą redukcję stężenia białka C-reaktywnego ($p=0,0003$), większą poprawę oceny sprawności fizycznej (BASFI, $p<0,0001$) i ruchomości (BASMI, $p<0,0001$) oraz większą poprawę jakości życia (SF-36 funkcjonowanie fizyczne, AQoL, EQ-5D, $p<0,0001$). Zdarzenia niepożądane występowały z mniejszą częstością w grupie golimumabu (41,2% vs 47,0%). Nie obserwowano istotnych różnic w zakresie kategorii zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami golimumabu i placebo. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem obserwowano u 13,4% chorych w grupie golimumabu i 17% chorych w grupie placebo. W badaniu raportowano 3 poważne zdarzenia niepożądane, u 3 chorych (2 w grupie placebo i 1 w grupie golimumabu). Nie raportowano zgonów.

Wnioski: Golimumab jest skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu chorych ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych.

Sepriano 2017

Cel: ocena stosowania biologicznych i ukierunkowanych syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby w leczeniu chorych ze spondyloartropatią osiową

Metodyka: Autorzy raportu przeprowadzili systematyczny przegląd piśmiennictwa, który objął bazy danych MEDLINE, EMBASE i The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), z datą odcięcia od stycznia 2009 do lutego 2016. Poszukiwano badań randomizowanych, w tym przedłużonych obserwacji, badań dotyczących strategii leczenia i badań obserwacyjnych z grupą kontrolną (w celu oceny bezpieczeństwa) oceniających stosowanie biologicznych i ukierunkowanych syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby (DMARD, ang. disease-modifying antirheumatic drugs), w tym golimumabu i certolizumabu, w leczeniu spondyloartropatii osiowej. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia badań przedstawiono w publikacji. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez 2 analityków.

Wyniki: Do opracowania włączono 276 publikacji i 24 abstrakty konferencyjne, w tym 1 randomizowane badanie kliniczne oceniające stosowanie golimumabu u chorych ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych (GO-AHEAD) i 1 randomizowane badanie kliniczne oceniające stosowanie certolizumabu u chorych ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych (RAPID-axSpA). W badaniu GO-AHEAD chorych randomizowano do grup golimumabu 50 mg co 4 tygodnie i placebo. Okres obserwacji chorych wynosił

16 tygodni. W badaniu wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność golimumabu w zakresie odpowiedzi ASAS20 (71,1% vs 40,0%), ASAS40 (56,7% vs 23,0%) i BASDAI50 (57,7% vs 30%, $p<0,0001$). Poważne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie golimumabu i placebo (1% vs 2%). W badaniu RAPID-axSpA chorych randomizowano do grup certolizumabu w początkowej dawce 400 mg w tygodniach 0, 2, 4, a następnie w dawce podtrzymującej 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie oraz do grupy placebo. W opracowaniu wyniki randomizowanej fazy przedstawiono badania przedstawiono po 24 tygodniach. W badaniu wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność certolizumabu 200 mg i 400 mg m.in. w zakresie odpowiedzi ASAS20 (200 mg: 62,2% vs 24%, $p<0,001$; 400 mg: 70,6% vs 24%, $p<0,001$) i ASAS40 (200 mg: 56,5% vs 14%, $p<0,001$; 400 mg: 45,1% vs 14%, $p<0,001$). Obserwowano także istotnie statystycznie większą poprawę wyniku ASDAS (200 mg: -1,8 pkt vs -0,40 pkt, $p<0,001$; 400 mg: -1,7 pkt vs -0,40 pkt, $p<0,001$), wyniku BASDAI (200 mg: -3,3 pkt vs -1 pkt, $p<0,001$; 400 mg: -3,2 pkt vs -1 pkt, $p<0,001$) oraz większą poprawę oceny sprawności fizycznej (BASFI; 200 mg: -2,5 pkt vs -0,1 pkt, $p<0,0001$; 400 mg: -2,3 pkt vs -0,1 pkt, $p<0,0001$) i ruchomości (BASMI; 200 mg: -0,6 pkt vs 0,1 pkt, $p<0,0001$; 400 mg: -0,5 pkt vs 0,1 pkt, $p=0,05$). Nie przedstawiono analizy bezpieczeństwa w populacji chorych ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych. W opracowaniu nie przedstawiono porównania golimumabu z certolizumabem

Wnioski: Odnalezione dowody potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów TNF- α w leczeniu spondyloartropatii osiowej zarówno ze zmianami radiograficznymi, jak i bez. Nie przedstawiono szczegółowych wniosków dotyczących golimumabu ani certolizumabu.

AWMSG 2016 (raport HTA)

Cel: Ocena stosowania golimumabu w leczeniu dorosłych chorych z rozpoznaniem ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych, z objawami zapalenia wykazanymi podwyższonym stężeniem białka C-reaktywnego i/lub w rezonansie magnetycznym, z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Metodyka: analizę skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej terapii oparto na badaniu GO-AHEAD porównującym golimumab z placebo. W celu porównania golimumabu z adalimumabem, certolizumabem i etanerceptem przeprowadzono metaanalizę sieciową.

Wyniki: Wyniki badania GO-AHEAD uwzględnione w opracowaniu AWMSG 2016 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23 Wyniki badania GO-AHEAD uwzględnione w opracowaniu AWMSG 2016 [źródło: AK wnioskodawcy]

Punkt końcowy	Golimumab		Placebo		Golimumab vs placebo [95%CI]
	N		N		
Odpowiedź ASAS20, %	97	71,1	100	40,0	31,2 [17,5; 43,6], $p<0,0001$
Odpowiedź ASAS40, %	97	56,7	100	23,0	33,8 [20,4; 46,1], $p<0,0001$
Odpowiedź BASDAI50, %	97	57,7	100	30,0	28,0 [14,4; 40,6], $p<0,0001$
Odpowiedź ASAS PR, %	97	33,0	100	18,0	15,2 [3,2; 27,1], $p<0,05$
Zmiana SPARCC, średnia*	74	-5,3	87	-1,0	-4,3, $p<0,0001$
Zmiana ASQoL, średnia*	94	-5,5	100	-1,6	-3,5 [-4,7; -2,2], $p<0,0001$
Zmiana EQ-5D, średnia	94	0,3	100	0,1	0,15 [0,08; 0,22], $p<0,0001$
Zmiana SF-36 funkcjonowanie fizyczne, średnia	91	10,6	96	3,4	6,56 [4,28; 8,83], $p<0,0001$
Zmiana SF-36 funkcjonowanie psychiczne, średnia	91	6,0	96	1,5	4,24 [1,42; 7,07], $p<0,05$

* zmniejszenie wartości oznacza poprawę.

Wnioski: Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały, że stosowanie inhibitorów TNF- α związane było z poprawą wyników dotyczących skuteczności względem placebo w populacji chorych z nr-axSpA (w przypadku czasu obserwacji 12 tygodni). Wykazano zbliżoną skuteczność golimumabu, adalimumabu, certolizumabu i etanerceptu.

Istotną statystycznie różnicę wykazano jedynie w przypadku porównania golimumabu z etanerceptem w zakresie zmiany oceny aktywności choroby w skali BASDAI oraz porównania golimumabu z adalimumabem w zakresie zmiany oceny sprawności fizycznej według kryteriów BASFI. Zgodnie z wnioskami The Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) profil bezpieczeństwa golimumabu jest spójny z profilem pozostałych inhibitorów TNF- α .

Wnioski autorów odnalezionych opracowań wtórnych są spójne z wnioskowaniem analizy klinicznej niniejszej AWA.

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania golimumabu (Simponi) w leczeniu ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), po niepowodzeniu co najmniej 2 niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), w porównaniu ze stosowaniem certolizumabu pegol oraz placebo (na potrzeby analizy bezpieczeństwa). Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono łącznie 2 badania: 1 badanie porównujące stosowanie golimumabu z placebo (GO-AHEAD) oraz 1 badanie porównujące stosowanie certolizumabu z placebo (RAPID-axSpA). Ze względu na dość specyficzną definicję populacji wnioskowanej do analizy włączono badania przeprowadzone w populacji szerszej, bez względu na wcześniej stosowane leczenie. W związku z powyższym, analizę przeprowadzono na podstawie badań dotyczących wszystkich dorosłych chorych z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej, niezależnie od wcześniej stosowanego leczenia. Kluczowym ograniczeniem analizy jest to brak opublikowanych badań bezpośrednio porównujących GOL z CERT (jako komparator pośredni uznano placebo). Interpretując wyniki niniejszej analizy należy mieć na uwadze naturalne ograniczenia wynikające z porównania pośredniego oraz relatywnie niewielkie różnice w okresach obserwacji badań GO-AHEAD i RAPID-axSpA (16 tyg. vs 12 tyg.).

GOL vs PLC

Ocena skuteczności wykazała **istotną statystycznie przewagę GOL nad PLC** w zakresie odsetka chorych z odpowiedzią według kryteriów ASAS20, odsetka chorych z odpowiedzią według kryteriów ASAS40, odsetka chorych z częściową odpowiedzią ASAS, odsetka chorych z odpowiedzią według kryteriów BASDAI 50, końcowej oceny aktywności choroby według kryteriów ASDAS, końcowej oceny aktywności choroby w skali BASDAI, końcowej oceny sprawności fizycznej według kryteriów BASFI, końcowej oceny ruchomości w skali BASMI, końcowej oceny objawów zapalenia według kryteriów SPARCC, końcowego stężenia białka C-reaktywnego, końcowej oceny bólu pleców w skali VAS oraz końcowej oceny jakości życia. Nie stwierdzono natomiast znamienych statystycznie różnic w odniesieniu do końcowej oceny zapalenia przyczepów ścięgniastych w skali MASES. W zakresie bezpieczeństwa wyniki badania GO-AHEAD wskazują, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, zgonu płodu u partnerki, kamicy żółciowej i bólu pleców jest porównywalna. W analizowanej próbie klinicznej nie raportowano poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, poważnych infekcji, aktywnej gruźlicy, nowotworów, poważnej nadwrażliwości systemowej oraz zgonów.

Należy podkreślić, że badanie GO-AHEAD obejmuje tylko 16-tyg. okres raportowania danych, a zatem niezbędne są wyniki z kolejnych punktów czasowych w celu potwierdzenia utrzymania się redukcji objawów z czasem. Ponadto, nie odnaleziono badań, w których oceniano efektywność praktyczną GOL w populacji dorosłych chorych z rozpoznaniem ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych.

GOL vs CERT (porównanie pośrednie)

Wyniki analizy skuteczności przedstawiono w ramach pośredniego porównania GOL z dwoma schematami dawkowania CERT: 200 mg co 2 tyg. oraz 400 mg co 4 tyg. (odrębnie i łącznie). Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy GOL i CERT w zakresie odsetka chorych z odpowiedzią według kryteriów ASAS20, odsetka chorych z odpowiedzią według kryteriów ASAS40, odsetka chorych z remisją częściową według kryteriów ASAS, odsetka pacjentów z odpowiedzią BASDAI 50, końcowej oceny aktywności choroby według kryteriów ASDAS jest porównywalna, końcowej oceny aktywności choroby w skali BASDAI, końcowej oceny sprawności fizycznej w skali BASFI, końcowej oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowobiodrowych w skali BASMI oraz końcowej oceny objawów zapalenia według kryteriów SPARCC (wyniki tylko dla porównania z łącznie dwoma schematami dawkowania CERT). W badaniu RAPID-axSpA (CERT vs PLC) dane dotyczące bezpieczeństwa obejmują łącznie populację pacjentów z ZZSK oraz chorych z nr-axSpA (brak osobnych danych dla subpopulacji pacjentów z ZZSK i nr-axSpA). Z uwagi na powyższe, w odniesieniu do bezpieczeństwa w analizie wnioskodawcy nie przeprowadzono pośredniego porównania GOL z CERT.

Pozostałe ograniczenia niniejszej analizy wymieniono w Rozdziale 4.1.4. niniejszej AWA.

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

Celem analizy jest ocena kosztów stosowania golimumabu (Simponi) w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK w porównaniu do terapii certolizumabem pegol.

Populacja

Jeden reprezentatywny pacjent z nr-axSpA.

Interwencja

Produkt leczniczy Simponi (golimumab) podawany podskórnie w dawce zgodnej z ChPL (50 mg raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca).

Komentarz AOTMiT

ChPL pozwala na stosowanie wyższej dawki, tj. 100 mg/msc., u pacjentów o masie ciała przekraczającej 100 kg. AE wnioskodawcy nie odnosi się do możliwości stosowania wyższej dawki GOL.

Komparator

Produkt leczniczy Cimzia (certolizumab pegol) podawany podskórnie w dawce zgodnej z ChPL (początkowa dawka 400 mg w tygodniach 0., 2. i 4., a następnie w dawce podtrzymującej 200 mg co dwa tygodnie).

Komentarz AOTMiT

ChPL pozwala na stosowanie dawki podtrzymującej 400 mg raz na 4 tyg., co wpływa na koszty podania. Ten wariant jest testowany przez wnioskodawcę w ramach analizy wrażliwości.

Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów (CMA).

Perspektywa

Płatnik publiczny (NFZ) - perspektywa tożsama ze wspólną (płatnik publiczny i pacjent).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w horyzoncie czasowym wynoszącym 18 miesięcy (78 tyg.).

Dyskontowanie

Roczne stopy dyskontowe przyjęto na poziomie 5% dla kosztów (w analizie wrażliwości testowano brak dyskontowania kosztów).

Koszty

W ramach oceny kosztów zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego: **koszt leków** i **podanie leków** (GOL, CERT).

Wnioskodawca nie uwzględnił kosztów związanych z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby, ponieważ uznał, że koszty te nie są różnicujące dla porównywanych technologii medycznych. Ze względu na porównywalny do placebo profil bezpieczeństwa, pominięto również koszty leczenia działań niepożądanych.

Cenę GOL bez RSS przyjęto na [REDAKTOWANE], natomiast cenę z uwzględnieniem RSS szacowano w oparciu o dane wnioskodawcy.

W przypadku CERT, wnioskodawca szacował koszty zgodnie z danymi z komunikatów DGL z dnia 23.06.2017 i 21.07.2017 dotyczącymi wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań w okresach: styczeń-marzec 2017 r. i styczeń-kwiecień 2017 r. (przyjęto aktualne dane na kwiecień 2017 r.)

Zużycie wnioskowanej technologii i komparatora oszacowano na podstawie zapisów ChPL dotyczących schematów dawkowania.

Koszty podania leczenia wnioskodawca obliczył w oparciu o założenie, że 90% podań leków odbędzie się w trybie ambulatoryjnym (świadczenie 5.08.07.0000004), a 10% podań realizowanych jest w warunkach domowych samodzielnie przez pacjenta, zgodnie z opiniami ekspertów do AWA nr OT.4351.6/2016. Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości testowano również podawanie wszystkich dawek leku: w trybie ambulatoryjnym, samodzielnie w domu albo w ramach jednodniowej hospitalizacji (świadczenie 5.08.07.0000003). Koszt procedury oszacowano w oparciu o aktualną wycenę punktową procedur NFZ oraz wycenę punktu rozliczeniowego. Cenę punktu świadczenia wyznaczono na podstawie mediany wartości raportowanych w umowach o największej wartości w zakresie programu lekowego ZZSK w każdym województwie (1 umowa na każde województwo).

Model

Model wykorzystany na potrzeby niniejszej analizy uwzględnia jedynie szacowanie kosztów porównywanych interwencji – ze względu na przyjętą technikę analityczną nie szacowano efektów zdrowotnych, gdyż przyjęto założenie o braku różnic w efektywności klinicznej. Na potrzeby oszacowania kosztów poszczególnych interwencji wykorzystano arkusz kalkulacyjny wykonany w aplikacji MS Excel.

Analiza wrażliwości

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili jednokierunkowe analizy wrażliwości dla następujących parametrów:

- odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie po 12 i 24 tygodniach terapii z powodu braku skuteczności;
- odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie po 12 tygodniach terapii z powodu braku skuteczności (odsetek pacjentów bez odpowiedzi BASDAI50 z badania GO-AHEAD po 16 tyg.);
- schemat stosowania leków: dawka podtrzymująca CERT 400 mg co 4 tyg.;
- koszty podania leków:
 - 100% dawek leków przyjmowane w trybie ambulatoryjnym;
 - 100% dawek leków przyjmowane w ramach procedury związanej z jednodniową hospitalizacją;
 - 100% dawek leków przyjmowane samodzielnie w domu;
- dyskontowanie kosztów w 2. roku leczenia.

Ograniczenia analizy

Zgodnie z AE wnioskodawcy:

„Za ograniczenie analizy może zostać uznane wykorzystanie jedynie danych kosztowych i przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów. Pomimo tego, podejście takie jest spójne z założeniami wskazanymi w Analizie Weryfikacyjnej Agencji nr OT.4351.13.2016 dotyczącej wniosku o objęcie refundacją certolizumabu pegol (Cimzia) w ramach programu lekowego: Leczenie certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK. Ponadto powyższe założenie jest uzasadnione brakiem dowodów klinicznych wskazujących na przewagę golimumabu lub certolizumabu pegol w analizowanej populacji chorych.

Do głównych ograniczeń prezentowanej analizy należy jej stosunkowo krótki horyzont czasowy równy 18 mies. nr-axSpA jest chorobą przewlekłą i leczenie najczęściej kontynuuje się dłużej. Nie mniej przyjęty horyzont obserwacji zgodny jest z zapisami programu lekowego. Zgodnie z zapisami programu lekowego, nawrót choroby po wcześniejszym uzyskaniu remisji może skutkować ponownym włączeniem do programu leczenia terapią biologiczną.

Analiza wykazała, że koszty prowadzenia terapii golimumabem są wyższe w stosunku do kosztów leczenia certolizumabem pegol przy cenie golimumabu uwzględniającej zaproponowany przez wnioskodawcę mechanizm podziału ryzyka (RSS). Również analiza wrażliwości wykazała, że dla wszystkich scenariuszy terapia golimumabem przy cenie z RSS jest wyższa od certolizumabu pegol u pacjentów z nr-axSpA.

Ze względu na założenie o braku istotnych różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy golimumabem i certolizumabem pegol w analizowanym wskazaniu, w szacunkach dotyczących ilorazu kosztu i efektu założono,

że efekt w postaci QALY będzie taki sam dla obu leków. Założenie to jest podstawą przeprowadzonych szacunków minimalizacji kosztów, zatem analiza ilorazu kosztów i efektów jest spójna z analizami minimalizacji kosztów. Należy podkreślić, że dla przyjętych założeń iloraz kosztów i efektów jest zależny jedynie od kosztów terapii.

Nie odnaleziono opublikowanych analiz ekonomicznych dla golimumabu w leczeniu nr-axSpA, a zatem nie jest możliwe omówienie potencjalnych różnic w zakresie wyników i założeń analiz.

Brak opublikowanych analiz ekonomicznych może wynikać ze stosunkowo późnej rejestracji golimumabu w analizowanym wskazaniu i braku konieczności wykazywania kosztowej efektywności względem placebo. Mając na uwadze podobne pozycjonowanie leków z grupy inhibitorów TNF alfa, z dużym prawdopodobieństwem można założyć, że w innych procesach refundacyjnych (podobnie jak w warunkach polskiego systemu refundacyjnego) wystarczające było odniesienie się do kosztów inhibitorów TNF alfa już finansowanych w spondyloartropatii oisowej bez zmian radiograficznych (...)

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Proponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto dla GOL wynosi [redacted] PLN (CHB = [redacted] PLN). Wnioskodawca zaproponował RSS, zgodnie z którym [redacted]

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ urzędowa cena zbytu netto dla CERT wynosi 4 024,08 PLN. W niniejszej analizie ekonomicznej koszty CERT szacowano zgodnie z danymi z komunikatów DGL — 2 107,80 PLN/opak, tym samym uwzględniając potencjalnie funkcjonujący mechanizm podziału ryzyka.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie danych wykorzystanych do modelowania w niniejszej analizie ekonomicznej.

Tabela 24. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr / założenie		Wartość parametru	Źródło
Cena hurtowa brutto GOL (Simponi, 50 mg)	Bez RSS	[redacted] PLN	[redacted]
	Z RSS	[redacted] PLN	Wnioskodawca
Koszt CERT	Cimzia 200 mg	1 053,90 PLN	NFZ (komunikat DGL)
	Cimzia 400 mg	2 107,80 PLN	NFZ (komunikat DGL)
Koszt podania leków (GOL/CERT)		95,47 PLN	Wniosek o objęciu refundacją leku Humira, MAHTA, Zarządzenie NFZ 53/2017/DGL
Dyskontowanie (koszty)		5%	AOTMiT 2016
Zyskane lata życia w pełnym zdrowiu (GOL / CERT)		0,186	Algorytm: McLeod 2007; parametry do obliczenia użyteczności przyjęto na podstawie badania Sieper 2015 (Go-AHEAD)

5.3. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.3.1. Wyniki analizy podstawowej

Poniżej w tabeli przedstawiono wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ (ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej, tj. program lekowy, perspektywy płatnika i wspólna są tożsame).

Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej [PLN]. Horyzont analizy wynosi 18 mies. (78 tyg.)

Lek	Koszt leku		Koszt podania		Razem	
	RSS	b/z RSS	RSS	b/z RSS	RSS	b/z RSS
Golimumab						
Certolizumab pegol						
Koszty inkrementalne GOL vs CERT						
						7 740,56

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, z perspektywy płatnika publicznego stosowanie wnioskowanej interwencji w miejsce CERT wiąże się ze zwiększeniem wydatków o ok. PLN w wariancie z RSS oraz o ok. 7,74 tys. PLN w wariancie bez RSS.

5.3.2. Wyniki analizy progowej

W rozpatrywanym przypadku **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**, ponieważ w analizie klinicznej nie przedstawiono randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem. CERT to jedyny refundowany komparator dla ocenianej technologii.

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza progowa wykazała, że koszty terapii GOL zrównają się z kosztami terapii CERT dla ceny zbytu netto równej PLN, tj. PLN.

5.3.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wartości parametrów testowanych w ramach analizy wrażliwości przedstawiono poniżej:

- odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie po 12 i 24 tygodniach terapii z powodu braku skuteczności: 0% (scenariusz A1);
- odsetek pacjentów, którzy przerywają leczenie po 12 tygodniach terapii z powodu braku skuteczności (odsetek pacjentów bez odpowiedzi BASDAI50 z badania GO-AHEAD po 16 tyg.): 42,3% (scenariusz A2);
- schemat stosowania leków: dawka podtrzymująca CERT 400 mg co 4 tyg. (scenariusz B1);
- koszty podania leków:
 - 100% dawek leków przyjmowane w trybie ambulatoryjnym (106,08 PLN) (scenariusz C1);
 - 100% dawek leków przyjmowane w ramach procedury związanej z jednodniową hospitalizacją (477,36 PLN) (scenariusz C2);
 - 100% dawek leków przyjmowane samodzielnie w domu (0 PLN) (scenariusz C3);
- dyskontowanie kosztów w 2. roku leczenia: 0% (scenariusz D1).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości z perspektywy NFZ (ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej, tj. program lekowy, perspektywy płatnika i wspólna są tożsame).

Tabela 26. Wyniki analizy wrażliwości

Scenariusz	Koszt GOL [PLN]		Koszt CERT [PLN]		Koszt inkrementalny GOL vs CERT [PLN]	
	Z RSS	bez RSS	Z RSS	bez RSS	Z RSS	bez RSS
Analiza podstawowa						7 740,56
A1						23 592,08
A2						14 405,13
B1						9 136,56
C1						7 658,77
C2						4 796,20
C3						8 476,65
D1						7 742,82
Zmiana vs analiza podstawowa (%)						
A1						204,79
A2						86,10
B1						18,03
C1						-1,06
C2						-38,04
C3						9,51
D1						0,03

5.4. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. 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?	NIE	Analiza ekonomiczna dotyczy szerszej niż wnioskowana populacji – populacja wnioskowana jest dodatkowo zawężona przez kryteria włączenia do wnioskowanego PL.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Zastosowana technika analityczna to analiza minimalizacji kosztów (CMA) – na podstawie analizy klinicznej i problemu decyzyjnego przyjęto porównywalną skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa dla porównywanych technologii. CERT to jedyny refundowany komparator we wnioskowanym wskazaniu. Agencja uznaje podejście wnioskodawcy za zasadne.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ, przy czym, ze względu na kategorię dostępności – program lekowy – perspektywa wspólna jest tożsama.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie przyjęto, że horyzont obserwacji odpowiada okresowi czasu leczenia w programie lekowym (18 mies.)

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	Nie dotyczy	Zastosowano technikę minimalizacji kosztów (CMA), zatem w ramach analizy szacowano jedynie koszty terapii. Wartości CUR dla porównywanych technologii oszacowano w 16-tygodniowym horyzoncie zakładając, że przez cały okres obserwacji pacjenci otrzymują leczenie. Przyjęty horyzont czasowy w ocenie CUR wynika z okresu obserwacji badania GO-AHEAD, na podstawie którego oszacowano wartość użyteczności QALY.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	Nie dotyczy	Wykorzystano analizę minimalizacji-kosztów (CMA), zatem w ramach analizy podstawowej nie uwzględniono użyteczności stanów zdrowia. Podczas szacowania współczynników CUR wartości użyteczności ustalono na poziomie wynikającym z badania GO-AHEAD dla pacjentów z nr-axSpa przyjmujących golimumab 50 mg
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	W analizie wrażliwości został poddany ocenie wpływ zmiany założeń klinicznych, redukcji ceny leków oraz zmiany w sposobie podania leków. Nie przedstawiono probabilistycznej analizy wrażliwości.

5.4.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Model wykorzystany na potrzeby niniejszej analizy uwzględnia jedynie szacowanie kosztów porównywanych interwencji – ze względu na przyjętą technikę analityczną nie szacowano efektów zdrowotnych, gdyż przyjęto założenie o braku różnic w efektywności klinicznej. Agencja nie zidentyfikowała błędów w założeniach do modelu.

Założenie dotyczące odsetka populacji chorych pozostających w programie po 12 tyg. i 24 tyg. leczenia jest zgodne z założeniem przyjętym w analizie weryfikacyjnej dla leków Cimzia (OT.4351.13.2016) i Humira (OT.4351.6.2016).

Zużycie GOL (50 mg) szacowano w oparciu o schemat podawania leku opisany w charakterystyce produktu leczniczego. Zgodnie z zapisami ChPL „Produkt Simponi należy podawać w dawce 50 mg raz w miesiącu, tego samego dnia każdego miesiąca”. W modelu wnioskodawcy prawidłowo uwzględniono 12 dawek w ciągu roku. ChPL dopuszcza jednak stosowanie dawki 100 mg/msc w przypadku pacjentów, których masa ciała przekracza 100 kg. Eksperti ankietowani w procesie oceny leku Humira w nr-axSpA (OT.4351.6.2016) wskazali, że odsetek takich pacjentów może wynosić 10-20%. Z uwagi na powyższe, zużycie GOL może być większe niż wynika to z modelu AE. Parametr ten nie jest testowany w ramach analizy wrażliwości.

Analiza ekonomiczna uwzględnia dawkowanie CERT zgodnie z ChPL: „Zalecana dawka początkowa produktu Cimzia u dorosłych pacjentów wynosi 400 mg (podana jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde) w tygodniach 0., 2. i 4. Po dawce początkowej, zalecana dawka podtrzymująca produktu leczniczego Cimzia u dorosłych pacjentów z osiową spondyloartropatią wynosi 200 mg co 2 tygodnie lub 400 mg co 4 tygodnie”. Należy jednak podkreślić, że w ramach analizy podstawowej wnioskodawca przyjął wariant zakładający większą liczbę podań dawki podtrzymującej (co 2 tyg.), zaś wariant uwzględniający mniejszą liczbę podań (co 4 tyg.) jest testowany w ramach analizy wrażliwości. Z uwagi na powyższe, wariant podstawowy zawyża koszty komparatora, tym samym zaniża inkrementalne koszty GOL. Scenariusz podstawowy analizy powinien odzwierciedlać wariant najbardziej prawdopodobny, natomiast w tym przypadku inkrementalne koszty stosowania GOL z dużym prawdopodobieństwem mogą być wyższe. Eksperti ankietowani w ramach procesu oceny leku Humira w nr-axSpA (OT.4351.6.2016) wskazali odsetki pacjentów stosujących dwa dopuszczalne schematy dawek podtrzymujących. Stwierdzono znaczną rozbieżność uzyskanych odpowiedzi - odsetek pacjentów stosujących dawkę podtrzymującą CERT co 2 tyg. mieścił się w zakresie 10-90%. Zgodnie z przeprowadzoną analizą wrażliwości, przy skrajnie konserwatywnym założeniu, że 100% pacjentów otrzymuje CERT raz na 4 tyg., koszty inkrementalne GOL mogą być o ok. 1/3 wyższe.

Koszty CERT szacowano zgodnie z danymi z komunikatów DGL z dnia 23.06.2017 i 21.07.2017 dotyczącymi wielkości kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań w okresach: styczeń-marzec 2017 r. i styczeń-kwiecień 2017 r., tym samym uwzględniono rzeczywistą cenę komparatora (z RSS).

Założenie, że 90% podań leków odbędzie się w trybie ambulatoryjnym, a 10% podań realizowanych jest samodzielnie przez pacjenta w domu jest spójne z podejściem analitycznym w ramach poprzednich analiz weryfikacyjnych Agencji (AWA nr. OT.4351.6.2016 i OT.4351.13.2016).

Zidentyfikowano błędy w strukturze dostarczonego modelu – wnioskodawca nie zdyskontował kosztów podania zarówno w przypadku GOL, jak i CERT. W ramach obliczeń własnych Agencja przeprowadziła stosowną korektę oszacowań wyników CMA.

5.4.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych. Dane kosztowe można uznać za poprawne, aktualne i zgodne z wnioskiem refundacyjnym.

5.4.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Niniejsza analiza minimalizacji kosztów nie wymagała konstrukcji modelu choroby. Ograniczono się do wyznaczenia kosztów terapii przy zastosowaniu poszczególnych interwencji. Wnioskodawca nie przedstawił informacji na temat działań podjętych w celu ujawnienia możliwych błędów związanych z wprowadzaniem danych czy strukturą obliczeń.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach modelu. W strukturze modelu wnioskodawca nie uwzględnił dyskontowania dla kosztów podania porównywanych technologii, przy czym wpływ tego błędu na wyniki CMA jest pomijalny. W związku z powyższym, wyniki generowane przy zastosowaniu ocenianego modelu AE można uznać za wiarygodne.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono innych analiz, dotyczących kosztów i efektów zdrowotnych stosowania GOL we wskazaniu: nr-axSpA. Jak wskazał wnioskodawca, „brak opublikowanych ocen ekonomicznych może wynikać ze stosunkowo późnej rejestracji golimumabu w analizowanym wskazaniu i braku konieczności wykazywania kosztowej efektywności względem placebo”.

Analitycy Agencji odnaleźli 1 publikację dotyczącą analizy użyteczności kosztowej GOL w leczeniu nr-axSpA w Szkocji (Borse 2018). Celem opracowania była ocena użyteczności kosztowej dla GOL w porównaniu z terapią konwencjonalną, jak również innych inhibitorów TNF α , z perspektywy płatnika publicznego w Szkocji. Według obliczeń autorów, stosowanie GOL zamiast konwencjonalnej terapii przekłada się na wzrost użyteczności o 2,06 QALY i dodatkowy koszt w wysokości 39,770£. Oszacowana wartość ICUR dla GOL wyniosła 19,280£ i była niższa niż dla adalimumabu (19,737£), etanerceptu (20,089£) oraz wyższa w porównaniu z CERT (18,710£).

5.4.4. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji zidentyfikowali błędy w strukturze modelu związane z brakiem dyskontowania kosztów podania porównywanych technologii (wnioskodawca uwzględnił dyskonto wyłącznie w odniesieniu do kosztu leków). Po wprowadzeniu stosownej korekty modelu, w wariancie podstawowym z RSS, koszty inkrementalne GOL vs CERT wynoszą ██████████ PLN, a zatem brak uwzględnienia stopy dyskontowej dla kosztów podania leków nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy.

5.5. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności finansowania GOL – produkt leczniczy Simponi, w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK.

Produkt leczniczy Simponi (golimumab) podawany podskórnie w dawce 50 mg raz w miesiącu w ramach wnioskowanego PL, porównywano z preparatem Cimzia (certolizumab pegol) w podaniu podskórnym w dawce początkowej 400 mg w tygodniu 0., 2. i 4., a następnie w dawce podtrzymującej 200 mg co dwa tygodnie (komparator jest refundowany w ramach obowiązującego programu lekowego B.82.:”Leczenie certolizumabem

pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M 46.8)”

W celu oszacowania kosztów inkrementalnych stosowania wnioskowanej interwencji w miejsce komparatora, przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA). Analizę przeprowadzono w 18-miesięcznym horyzoncie czasowym (zgodnie z zapisami wnioskowanego PL dotyczącymi czasu leczenia w programie) z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), która jest tożsama z perspektywą poszerzoną płatnika publicznego i pacjenta. Uwzględniono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% rocznie.

W ramach oceny kosztów uwzględniono kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego związane z kosztem i podaniem leków (GOL i CERT). Wnioskodawca nie uwzględnił kosztów związanych z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby oraz leczeniem zdarzeń niepożądanych. Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili jednokierunkowe analizy wrażliwości, w których testowano wpływ zmiany założeń klinicznych, redukcji ceny leków oraz zmiany w sposobie podania leków.

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych, dane kosztowe można uznać za poprawne, aktualne i zgodne z wnioskiem refundacyjnym. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali istotnych błędów w formułach ani strukturze, zatem wyniki uzyskane przez autorów AE wnioskodawcy można uznać za wiarygodne.

Należy jednak podkreślić, że w ramach analizy podstawowej wnioskodawca przyjął wariant zakładający większą liczbę podań dawki podtrzymującej CERT (co 2 tyg.). Zdaniem ekspertów klinicznych, odsetek pacjentów stosujących dawkę podtrzymującą CERT co 2 tyg. może mieścić się w zakresie 10-90%. Scenariusz podstawowy analizy powinien odzwierciedlać wariant najbardziej prawdopodobny, natomiast w tym przypadku inkrementalne koszty stosowania GOL mogą być z dużym prawdopodobieństwem wyższe niż wynika to z oszacowań.

Wyniki:

W 18-miesięcznym horyzoncie analizy (analiza podstawowa), w wariancie z RSS, stosowanie wnioskowanej interwencji w miejsce CERT wiąże się ze wzrostem kosztów na poziomie ██████████ PLN, natomiast w wariancie bez RSS – 7 740,56 PLN.

W rozpatrywanym przypadku **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**, ponieważ w analizie klinicznej nie przedstawiono randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem.

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza progowa wykazała, że koszty terapii GOL zrównają się z kosztami terapii CERT dla ceny zbytu netto równej ██████████ PLN, tj. ██████████

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 wpływu na budżet związanego z refundacją produktu leczniczego Simponi (golimumab) w leczeniu pacjentów ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ang. non-radiographic axial spondyloarthritis, nr-axSpa) spełniających kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika (NFZ), która jest tożsama z perspektywą poszerzoną (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

W analizie uwzględniono 2-letni horyzont czasowy.

Kluczowe założenia

W analizie zastosowano prosty kalkulator kosztów oparty na założeniach populacyjnych oraz odsetkach przerywania terapii opartych o dane z Analizy Weryfikacyjnej Agencji nr OT.4351.13.2016 dotyczącej wniosku o objęcie refundacją certolizumabu pegol (Cimzia) w ramach programu lekowego: Leczenie certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK oraz założenie, zgodnie z którym 50% pacjentów z analizowanym wskazaniem zakwalifikowanych do leczenia inhibitorami TNF- α otrzyma terapię golimumabem (pozostali pacjenci leczeni będą certolizumabem).

Analizę przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów różnicujących analizowane opcje terapeutyczne, a więc kosztów nabycia i podania substancji czynnych. W modelu pominięto koszty związane z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby oraz leczeniem powikłań i działań niepożądanych, ponieważ uznano, że koszty te nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych.

Ze względu na różnice w częstości dawkowania leków będących przedmiotem analizy, w modelu wykorzystano przeciętny koszt 18-miesięcznej terapii poszczególnymi lekami, który następnie przeliczono na przeciętny koszt miesięcznej terapii. W przypadku certolizumabu pegol oddzielnie liczono koszt 1. miesiąca (dawki początkowe) i koszty miesiące 2-18 (dawki podtrzymujące).

W analizie rozważono dwa scenariusze:

scenariusz istniejący – zakłada, że golimumab nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu,

scenariusz nowy – zakłada, że golimumab jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.

Lek ma być dostępny w ramach programu lekowego, a zatem bezpłatnie dla pacjenta, w ramach istniejącej grupy limitowej - 1050.4, blokery TNF – golimumab.

Wnioskodawca zaproponował RSS zakładający, że [REDAKTOWANE]

Koszty komparatora – certolizumab pegol – zaczerpnięto z komunikatu DGL, zatem najprawdopodobniej uwzględniają one ewentualny RSS dla tego leku.

Przyjęto, że oba leki podawane będą w taki sam sposób – 90% podań w trybie ambulatoryjnym oraz 10% podań samodzielnie przez pacjenta (brak dodatkowych kosztów).

Dawkowanie certolizumabu – dawka początkowa 400 mg w tygodniu 0, 2, 4, a następnie dawki podtrzymujące. W ramach analizy podstawowej przyjęto, że dawki podtrzymujące certolizumabu – 200 mg – podawane są co 2 tygodnie u wszystkich uwzględnionych w analizie pacjentów (w ramach analizy wrażliwości testowano opcję zakładającą podawanie 400 mg certolizumabu co 4 tygodnie).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

W poniższych tabelach przedstawiono kluczowe założenia dla porównywanych scenariuszy analizy wpływu na budżet.

Tabela 28. Założenia scenariusza istniejącego

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba pacjentów włączanych do programu miesięcznie	72 (zakres 54-84)	Analiza Weryfikacyjna dla certolizumabu (AWA OT.4351.13/2016)
Koszt certolizumabu pegol, Cimzia, 200 mg	1 053,90 PLN	NFZ (komunikat DGL)
Koszt certolizumabu pegol, Cimzia, 400 mg	2 107,80 PLN	NFZ (komunikat DGL)
Koszt podania leków	95,47 PLN	Wniosek o objęcie refundacją leku Humira, MAHTA, Zarządzenie NFZ 53/2017/DGL
Odsetek pacjentów przyjmujących certolizumab pegol	100%	Założenie własne
Odsetek pacjentów kontynuujących leczenie po 3 mies. terapii	37%	AWA dla certolizumabu, AWA OT.4351.13/2016 (wartość pierwotnie przyjęta w AWA dla adalimumabu, AOTMiT Nr: OT.4351.6/2016)
Odsetek pacjentów kontynuujących leczenie po 6 mies. terapii	24%	

Tabela 29. Założenia scenariusza nowego

Parametr	Wartość	Źródło
Liczba pacjentów włączanych do programu miesięcznie	72 (zakres 54-84)	Analiza Weryfikacyjna dla certolizumabu (AWA OT.4351.13/2016)
Koszt golimumabu bez RSS, Simponi, 50 mg		
Koszt golimumabu z RSS, Simponi, 50 mg		Wnioskodawca
Koszt certolizumabu pegol, Cimzia, 200 mg	1 053,90 PLN	NFZ (komunikat DGL)
Koszt certolizumabu pegol, Cimzia, 400 mg	2 107,80 PLN	NFZ (komunikat DGL)
Koszt podania leków	95,47 PLN	Wniosek o objęcie refundacją leku Humira, MAHTA, Zarządzenie NFZ 53/2017/DGL
Odsetek pacjentów przyjmujących certolizumab pegol – wśród nowowłączonych do programu	50%	Założenie własne
Odsetek pacjentów przyjmujących golimumab – wśród nowowłączonych do programu	50%	Założenie własne
Odsetek pacjentów kontynuujących leczenie po 3 mies. terapii	37%	AWA dla certolizumabu, AWA OT.4351.13/2016 (wartość pierwotnie przyjęta w AWA dla adalimumabu, AOTMiT Nr: OT.4351.6/2016)
Odsetek pacjentów kontynuujących leczenie po 6 mies. terapii	24%	

W ramach analizy wrażliwości testowano założenia związane z odsetkiem pacjentów, którzy przerywają leczenie po 3 i 6 mies. terapii z powodu braku skuteczności leczenia, schematem podawania certolizumabu oraz kosztami podania. Szczegółowe wartości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Parametry testowane w ramach analizy wrażliwości.

Scenariusz analizy	Testowany parametr	Wartość podstawowa	Wartość przyjęta w scenariuszu
A1	Przerywanie leczenia po 3 mies. Przerywanie leczenia po 6 mies.	63% 76%	0% 0%
A2	Przerywanie leczenia po 3 mies. Przerywanie leczenia po 6 mies.	63% 76%	42,3% 0%
B1	Dawka podtrzymująca certolizumabu pegol	200 mg co 2 tyg.	400 mg co 4 tyg.
C1	Przyjmowanie leku w trybie ambulatoryjnym	90%	100%
C2	Przyjmowanie leku w ramach procedury związanej z jednodniową hospitalizacją	0%	100%
C3	Przyjmowanie leku w ramach procedury związanej z jednodniową hospitalizacją	10%	100%

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (liczba pacjentów rozpoczynających terapię w danym roku)	864	864
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	432	432

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty golimumabu	-	-	-	-
Koszty certolizumabu pegol	11 830 440	17 676 622	11 830 440	17 676 622
Koszty sumaryczne	11 830 440	17 676 622	11 830 440	17 676 622
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	██████████	██████████	██████████	██████████
w tym koszt substancji czynnej	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty certolizumabu pegol	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty sumaryczne	██████████	██████████	12 633 107	20 332 599
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	██████████	██████████	██████████	██████████
w tym koszt substancji czynnej	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty certolizumabu pegol	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty sumaryczne	██████████	██████████	802 667	2 655 976

W ramach perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS objęcie refundacją preparatu Simponi będzie wiązać się z obniżeniem wydatków płatnika publicznego o ██████████ PLN w pierwszym roku oraz ze wzrostem kosztów NFZ o ██████████ PLN w drugim roku analizy. Bez uwzględnienia RSS wydatki NFZ rosną w kolejnych latach odpowiednio o 802 667 PLN i 2 655 976 PLN.

Oszczędności w pierwszym roku wynikają z faktu, że znaczna część pacjentów uwzględnionych w analizie rozpoczyna terapię certolizumabem, co wiąże się z wyższymi kosztami w związku z występowaniem dawek nasycających certolizumabu pegol.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 33. 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	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
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?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Przyjęto arbitralne założenie, że połowa pacjentów stosować będzie certolizumab pegol a druga połowa golimumab.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Dane NFZ nie pozwalają na weryfikację założeń niniejszej analizy ze względu na zbyt krótki okres funkcjonowania programu lekowego dla leku Cimzia (certolizumab pegol) w populacji pacjentów z nr-axSpA. Z danych NFZ wynika, że w pierwszym półroczu funkcjonowania PL zakwalifikowano do niego 41 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	Produkt leczniczy Simpsoni będzie dostępny w ramach programu lekowego, czyli bezpłatnie dla pacjenta.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości dla kluczowych parametrów modelu.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy,
- sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy.

W tym zakresie nie zidentyfikowano żadnych nieprawidłowości. Większość zidentyfikowanych obszarów niepewności w zakresie parametrów wejściowych wnioskodawca testuje w ramach analizy wrażliwości.

Ograniczenia wymienione przez autorów BIA wnioskodawcy

Zgodnie z BIA wnioskodawcy:

„Główne ograniczenie analizy stanowi brak możliwości dokładnego oszacowania wielkości populacji docelowej. Dane epidemiologiczne oraz opinie ekspertów dotyczące oszacowania liczebności populacji z nr-axSpA nie są spójne. Brak jest również danych umożliwiających precyzyjne oszacowanie odsetka pacjentów spełniających

kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego, tj. występowanie obiektywnych objawów przedmiotowych zapalenia. Należy zaznaczyć, że wskaźniki populacyjne oparto na Analizie Weryfikacyjnej Agencji nr OT.4351.13.2016 dotyczącej wniosku o objęcie refundacją certolizumabu pegol (Cimzia) w ramach programu lekowego: Leczenie certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, w której przyjęto konserwatywne założenia dotyczące powyższego szacowania. Niepewność uwzględnionych w analizie danych dotyczy również odsetka pacjentów przerywających leczenie po 3 i 6 mies”.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca oszacował warianty minimalny i maksymalny analizy BIA warunkowane wielkością ocenianej populacji. Liczbę chorych rozpoczynających leczenie inhibitorami TNF-alfa w analizie minimalnej oszacowano na 648, a liczbę chorych rozpoczynających leczenie golimumabem na 324 w I i II roku analizy. Natomiast liczbę pacjentów rozpoczynających terapię TNF-alfa w analizie maksymalnej oszacowano na 1008, a liczbę chorych rozpoczynających leczenie golimumabem na 504 w I i II roku analizy.

W poniższej tabeli przedstawiono inkrementalne wyniki BIA w wariantach minimalnym i maksymalnym analizy

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – warianty skrajne, koszty inkrementalne

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant minimalny				
Koszty wnioskowanego leku	██████	██████	██████	██████
w tym koszt substancji czynnej	██████	██████	██████	██████
Koszty certolizumabu pegol	██████	██████	██████	██████
Koszty sumaryczne	██████	██████	602 000	1 991 982
Wariant maksymalny				
Koszty wnioskowanego leku	██████	██████	██████	██████
w tym koszt substancji czynnej	██████	██████	██████	██████
Koszty certolizumabu pegol	██████	██████	██████	██████
Koszty sumaryczne	██████	██████	936 445	3 098 639

W wariantach minimalnym i maksymalnym analizy koszty inkrementalne są mniejsze (zarówno oszczędności jak i wzrost wydatków) o ok. 25% względem analizy podstawowej, natomiast w wariantach minimalnym i maksymalnym koszty te są większe (zarówno oszczędności jak i wzrost wydatków) o ok. 17% względem analizy podstawowej.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W toku prac analitycznych Agencja nie zidentyfikowała potrzeby wykonywania obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet związanego z refundacją produktu leczniczego Simponi (golimumab) w leczeniu pacjentów ze spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK spełniających kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika (NFZ), która jest tożsama z perspektywą poszerzoną (NFZ + pacjent). W analizie uwzględniono 2-letni horyzont czasowy.

W analizie zastosowano prosty kalkulator kosztów oparty na założeniach populacyjnych oraz odsetkach przerywania terapii opartych o dane z Analizy Weryfikacyjnej Agencji nr OT.4351.13.2016 dotyczącej wniosku o objęcie refundacją certolizumabu pegol (Cimzia) w ramach programu lekowego: Leczenie certolizumabem

pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK. Przyjęto założenie, że 50% pacjentów z analizowanym wskazaniem zakwalifikowanych do leczenia inhibitorami TNF- α otrzyma terapię golimumabem a pozostali pacjenci leczeni będą certolizumabem pegol.

Analizę przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów różnicujących analizowane opcje terapeutyczne, a więc kosztów nabycia i podania substancji czynnych. W modelu pominięto koszty związane z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby oraz leczeniem powikłań i działań niepożądanych, ponieważ uznano, że koszty te nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych.

Ze względu na różnice w częstości dawkowania leków będących przedmiotem analizy, w modelu wykorzystano przeciętny koszt 18-miesięcznej terapii poszczególnymi lekami, który następnie przeliczono na przeciętny koszt miesięcznej terapii. W przypadku certolizumabu pegol oddzielnie liczono koszt 1. miesiąca (dawki początkowe) i koszty miesięcy 2-18 (dawki podtrzymujące).

W analizie rozważono dwa scenariusze:

scenariusz istniejący – zakłada, że golimumab nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu,

scenariusz nowy – zakłada, że golimumab jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.

Lek ma być dostępny w ramach programu lekowego, a zatem bezpłatnie dla pacjenta, w ramach istniejącej grupy limitowej - 1050.4, blokery TNF – golimumab.

Wnioskodawca zaproponował RSS zakładający, że [REDACTED]

Koszty komparatora – certolizumab pegol – zaczerpnięto z komunikatu DGL, zatem najprawdopodobniej uwzględniają one ewentualny RSS dla tego leku.

Przyjęto, że oba leki podawane będą w taki sam sposób – 90% podań w trybie ambulatoryjnym oraz 10% podań samodzielnie przez pacjenta (brak dodatkowych kosztów).

Dawkowanie certolizumabu – dawka początkowa 400 mg w tygodniu 0, 2, 4, a następnie dawki podtrzymujące. W ramach analizy podstawowej przyjęto, że dawki podtrzymujące certolizumabu – 200 mg – podawane są co 2 tygodnie u wszystkich uwzględnionych w analizie pacjentów (w ramach analizy wrażliwości testowano opcję zakładającą podawanie 400 mg certolizumabu co 4 tygodnie).

Wyniki:

W ramach perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS objęcie refundacją preparatu Simponi będzie wiązać się z obniżeniem wydatków płatnika publicznego o [REDACTED] PLN w pierwszym roku oraz ze wzrostem kosztów NFZ o [REDACTED] PLN w drugim roku analizy. Bez uwzględnienia RSS wydatki NFZ rosną w kolejnych latach odpowiednio o 802 667 PLN i 2 655 976 PLN.

Oszczędności w pierwszym roku wynikają z faktu, że znaczna część pacjentów uwzględnionych w analizie rozpoczyna terapię certolizumabem, co wiąże się z wyższymi kosztami w związku z występowaniem dawek nasycających certolizumabu pegol.

W wariantcie minimalnym analizy koszty inkrementalne są mniejsze (zarówno oszczędności jaki i wzrost wydatków) o ok. 25% względem analizy podstawowej, natomiast w wariantcie maksymalnym koszty te są większe (zarówno oszczędności jaki i wzrost wydatków) o ok. 17% względem analizy podstawowej.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Analiza racjonalizacyjna ma na celu wskazanie takich rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, które spowodują uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów ponoszonych przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w związku z rozpoczęciem finansowania preparatu we wnioskowanym wskazaniu.

W AR rozważono perspektywę i horyzont czasowy analizy analogiczne do BIA, tj. 2 lata.

Autorzy analizy zaproponowali jedno rozwiązanie mające na celu uwolnienie środków na refundację Simponi.

W analizie wnioskodawcy przedstawiono możliwość uwolnienia środków w kontekście obniżenia limitu finansowania, który będzie wynikać z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanego adalimumabu (Humira, gr. limitowa 1050.1). Wybór leku wiąże się ze zbliżającym terminem wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla tej substancji czynnej, w związku z czym oszczędności powinny być generowane od maja 2018 r. Autorzy analizy zakładają, iż wprowadzenie tańszego odpowiednika spowoduje automatyczne, natychmiastowe obniżenie ceny wszystkich leków refundowanych w obrębie grupy limitowej do poziomu ceny wprowadzonego odpowiednika – co najmniej 25% redukcja obowiązującej ceny urzędowe (na podstawie Ustawy refundacyjnej art.13 pkt.).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki AR wnioskodawcy.

Tabela 35. Roczne koszty refundacji związane z lekiem Humira (adalimumab)

Lek	Redukcja ceny	Kwota refundacji w okresie ostatnich 12 mies., PLN	Kwota refundacji po redukcji cen, PLN	Oszczędności, PLN
adalimumab	25%	111 973 037	83 979 778	27 993 259

Wdrożenie tego rozwiązania wygeneruje oszczędności w budżecie płatnika publicznego w wysokości, które są wystarczające na pokrycie wzrostu kosztów związanych z wprowadzeniem do refundacji rozpatrywanej technologii.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Prof. nadzw. dr hab. n. med. Brygida Kwiatkowska - Zastępca dyrektora ds. Klinicznych

Kryteria kwalifikacji: Nie ma rekomendacji ani europejskich ani ACR, aby zapalenie przyczepów ścięgniastych (enthesitis) musiało być potwierdzone USG lub MRI (jest to generowanie kosztów) – wskazane jest wyłączenie tego kryterium. Według kryteriów ASAS osiową nieradiograficzną SpA można rozpoznać w MRI stawów krzyżowo-biodrowych, są to typowe zmiany i nie jest do tego konieczna obecność antygenu HLA B27 wskazane by było zatem w kryteriach kwalifikacyjnych wyłączyć konieczność potwierdzenia tego antygenu. W SpA postaci osiowej HLA B27 nie występuje tak często jak w ZZSK a choroba może przebiegać bardzo agresywnie. Takie kryterium kwalifikacyjne uniemożliwia leczenie małej grupy chorych o bardzo ciężkim przebiegu choroby z masywnymi zmianami zapalnymi w stawach krzyżowo-biodrowych, ale nieposiadających antygen HLA B27.

Czas leczenia w programie: Powinien być zgodny z obowiązującymi rekomendacjami europejskimi

Prof. dr hab. n. med. Anna Filipowicz-Sosnowska Przewodnicząca Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych

- Czas leczenia w programie: „6 miesięcy po uzyskaniu remisji”

Ekspert zwrócił uwagę, że zapisy wnioskowanego PL są tożsame z zapisami obowiązującego programu dla CERT w nr-axSpA.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Simponi w ramach programu lekowego „Leczenie golimumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8)” 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/>
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 24.04.2018 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego „Simponi”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje (NICE 2018, AWMSG 2016 i SMC 2016) oraz jedną informację dot. oceny skuteczności leku (HAS 2016).

Tabela 36. Rekomendacje refundacyjne dla preparatu leczniczego Simponi

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść
NICE (Wielka Brytania) 2018	Dorośli z ciężką, aktywną postacią axSpA, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)	Ekspertzy zalecają golimumab jako kosztowo-efektywne wykorzystanie zasobów NHS w leczeniu axSpA.
HAS (Francja) 2016	Dorośli pacjenci z ciężką nr-axSpA z obiektywnymi oznakami zapalenia po nieskuteczności NLPZ.	Brak rekomendacji, jedynie informacja, że nie stwierdzono korzyści klinicznych golimumabu w porównaniu z innymi inhibitorami TNF w analizowanym wskazaniu. Ze względu na brak porównania golimumabu z innymi TNFi w analizowanym wskazaniu, niemożliwa jest ocena golimumabu w stosunku do innych leków z tej grupy.
AWMSG (Walia) 2016	Dorośli pacjenci z aktywną nr-axSpA, z obiektywnymi oznakami zapalenia potwierdzonymi przez podniesiony poziom CRPi/lub obrazowanie MRI z nieadekwatną odpowiedzią na leczenie lub z nietolerancją NLPZ.	Simponi jest rekomendowany w Walii jako opcja leczenia w analizowanym wskazaniu. Rekomendacja jest stosowana tylko w przypadku wykorzystania Patient Access Scheme w Walii albo gdy cena jest równa lub niższa od ceny wynikającej z Patient Access Scheme.
SMC (Szkocja) 2016	Dorośli pacjenci z aktywną nr-axSpA z obiektywnymi oznakami zapalenia potwierdzonymi przez podniesiony poziom CRPi/lub obrazowanie MRI z nieadekwatną odpowiedzią na leczenie lub z nietolerancją NLPZ.	Simponi został zaakceptowany do użycia w Szkocji w analizowanym wskazaniu. Stosowanie golimumabu w porównaniu z placebo łączyło się ze znaczącą poprawą w zakresie objawów u dorosłych pacjentów z nr-axSpA. Przy wydaniu rekomendacji uwzględniono korzyści wynikające z Patient Access Scheme na efektywność kosztową golimumabu.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 37. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka tak/nie
Austria	90%	<u>Nierefundowany w axSpA</u>	nie
Belgia	100%	<u>Nierefundowany w axSpA</u>	nie
Bułgaria	75%	Refundowany we wskazaniu do stosowania w leczeniu ZZSK bez kryteriów radiologicznych	nie
Chorwacja	100%	<ol style="list-style-type: none"> 1. W sytuacji braku efektów leczenia co najmniej dwoma NLPZ w pełnej dawce dobowej przez 2 miesiące lub przeciwwskazań do ich stosowania. 2. Czynna postać choroby utrzymująca się przez ≥ 4 tygodnie na podstawie wskaźnika BASDAI ≥ 4. 3. Ogólny stopień ciężkości choroby na podstawie oceny dokonanej przez reumatologa \geq w skali 0-10 z uwzględnieniem czynnego zapalenia stawu biodrowego, zapalenia błony maziowej/zapalenia przyczepów ścięgniastych / lub nawracającego zapalenia błony naczyniowej oka i/lub OB., CRP i/lub wyników badań radiologicznych (konwencjonalnych zdjęć RTG, tomografii komputerowej, progresji zmian strukturalnych). 4. Oczekiwany efekt po co najmniej 12 tyg. leczenia to poprawa wskaźnika BASDAI o 50% lub bezwzględna poprawa wskaźnika BASDAI o ≥ 2 punkty. 5. Przerwanie leczenia z powodu braku oczekiwanych efektów lub pojawienia się działań niepożądanych; leczenie jest kontynuowane w przypadku osiągnięcia pożądanego efektu. 6. Leczenie jest zatwierdzone przez szpitalną komisję ds. leków na podstawie zalecenia reumatologa, początkowo na okres 3 miesięcy, a następnie na okres 6 miesięcy w przypadku udokumentowania wyników opisanych w pkt. 4. 	tak
Cypr	100%	<u>Nierefundowany w axSpA</u>	nie
Czechy	100 %	Leczenie pacjentów z RA o bardzo wysokiej aktywności choroby (punktacja w skali DAS28 co najmniej równa 5,1), u których występuje niedostateczna reakcja na leczenie metotreksatem, leflunomidem lub sulfasalazyną (gdy te DMARD są podawane przez co najmniej 6 miesięcy). Leczenie powinno doprowadzić do obniżenia aktywności choroby (tj. zmniejszenia punktacji DAS o co najmniej 1,2 pkt.) po 12 tygodniach taka poprawa powinna utrzymać się w ciągu kolejnych 12 tygodni leczenia, a jeśli pacjent nie spełnia kryteriów poprawy podczas 2 kolejnych wizyt, leczenie jest przerywane.	nie
Dania	100 %	Leczenie pacjentów z RA o bardzo wysokiej aktywności choroby (punktacja w skali DAS28 co najmniej równa 5,1), u których występuje niedostateczna reakcja na leczenie metotreksatem, leflunomidem lub sulfasalazyną (gdy te DMARD są podawane przez co najmniej 6 miesięcy). Leczenie powinno doprowadzić do obniżenia aktywności choroby (tj. zmniejszenia punktacji DAS o co najmniej 1,2 pkt.) po 12 tygodniach taka poprawa powinna utrzymać się w	nie

		ciągu kolejnych 12 tygodni leczenia, a jeśli pacjent nie spełnia kryteriów poprawy podczas 2 kolejnych wizyt, leczenie jest przerywane	
Estonia	100%	<u>Nierefundowany w axSpA</u>	tak
Finlandia	40%/65%	Lek jest refundowany, gdy odpowiedź na konwencjonalne leki antyreumatyczne jest niedostateczna lub gdy są one przeciwwskazane.	nie
Francja	100%	Bez ograniczeń	nie
Grecja	100%	Pierwsze rozpoznanie przez reumatologa w poradni publicznej lub prywatnej; możliwość dalszego leczenia przez specjalistów w ramach podstawowej opieki zdrowotnej.	nie
Hiszpania	100%	<u>Nierefundowany w axSpA</u>	nie
Holandia	100%	Po zastosowaniu DMARD (niepowodzenie leczenia metotreksatem)	nie
Irlandia	100%	Bez ograniczeń	nie
Islandia	100%	Bez ograniczeń	nie
Liechtenstein	-	-	-
Litwa	-	-	-
Luksemburg	100%	Bez ograniczeń	nie
Łotwa	100%	<u>Nierefundowany w axSpA</u>	tak
Malta	-	-	-
Niemcy	100%	Bez ograniczeń	nie
Norwegia	100%	Bez ograniczeń	nie
Portugalia	100%	<u>Nierefundowany w axSpA</u>	nie
Rumunia	100%	<u>Nierefundowany w axSpA</u>	nie
Słowacja	100%	<u>Nierefundowany w axSpA</u>	nie
Słowenia	100%	<u>Nierefundowany w axSpA</u>	tak
Szwajcaria	100%	Bez ograniczeń	nie
Szwecja	100%	Bez ograniczeń	nie
Węgry	100%	<u>nd SpA</u>	tak
Wielka Brytania	100%	<u>Nierefundowany w Anglii - SpA</u>	tak
Włochy	100%	Bez ograniczeń	nie

W powyższej tabeli **pogrubioną czcionką** zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Simponi jest finansowany w 28 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), z czego w 11 przypadkach lek nie jest refundowany we wskazaniu spondyloartropatia osiowa bez zmian radiologicznych. W 6 państwach stosowane są instrumenty podziału ryzyka. Simponi jest refundowany we wskazaniu axSpA bez zmian radiologicznych w jednym kraju o PKB zbliżonym do Polski (Grecja).

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 13.03.2018 r., znak PLR.4600.1428.2017.10.MC (data wpływu 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, kod EAN: 5909990717187,

w ramach programu lekowego „Leczenie golimumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M 46.8).”

Analizy załączone do wniosku refundacyjnego spełniały wymagania minimalne zawarte w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań,

Problem zdrowotny

Zapalenia stawów z zajęciem kręgosłupa określane jako spondyloartropatie (SpA), to choroby, w których dochodzi do zapalenia stawów kręgosłupa i tkanek okołokręgosłupowych, stawów obwodowych, przyczepów ścięgniowych oraz zmian zapalnych w wielu innych układach i narządach. W surowicy nie

Odróżnia się postać osiową SpA (axSpA), w której dominują objawy ze strony kręgosłupa (odcinka lędźwiowo-krzyżowego), oraz postać obwodową (SpA obwodową), manifestująca się głównie zapaleniem stawów (najczęściej niesymetrycznym) kończyn dolnych, a także stawów krzyżowo-biodrowych oraz zapaleniem ścięgien (*enthesitis*) i palców (*dactylitis*). Zapalenie stawów kręgosłupa w przebiegu spondyloartropatii może współistnieć z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych, wyprzedzać je lub – rzadziej – występować samodzielnie.

W ramach spondyloartropatii osiowej wyróżnia się spondyloartropatię osiową bez zmian radiograficznych (nr-axSpA, ang. *Non-radiographic Axial Spondyloarthritis*) oraz zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), które jest radiograficzną formą SpA.

Rozpoznanie SpA rzadko następuje przed wystąpieniem nieodwracalnych zmian w układzie ruchu. W większości przypadków okres pomiędzy pierwszymi objawami choroby a ustaleniem rozpoznania waha się od 5-10 lat. Składa się na to szereg różnych czynników, związanych z podejściem chorego do własnych dolegliwości, czujności diagnostycznej lekarza oraz rodzajem pierwszych objawów choroby.

Spondyloartropatie zapalne (SpA) to przewlekłe choroby charakteryzujące się zapaleniem stawów o zróżnicowanym obrazie klinicznym, które w populacji ogólnej występują u 0,4–1,9% osób – częściej w krajach północnych niż południowych, co koreluje z obecnością antygeny zgodności tkankowej HLA-B27 w genotypach. Obecnie wyodrębnia się częściej występującą (50–70% chorych) postać osiową oraz postać obwodową, uwzględnia się także objawy pozastawowe (m.in. zmiany łuszczycowe, zapalenie jelit, błony naczyniowej oka). Częstość występowania osiowej spondyloartropatii według nowych kryteriów diagnostycznych spondyloartropatii osiowej w losowo dobranej grupie 816 osób w wieku 18-44 lat z przewlekłym bólem krzyża była oceniana w 101 ośrodkach reumatologicznych w Stanach Zjednoczonych. 514 chorych (63% z przewlekłym bólem krzyża) w tej grupie spełniało kryteria osiowej SpA, co pozwala na określenie, iż stanowi to częstość 0,7% w ogólnej populacji (701 na 100 tysięcy osób). Chorobowość zarówno zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, jak i spondyloartropatii osiowej bez zmian radiologicznych oceniono na 0,35%, tj. 350/100 000 osób.

Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 11 wytycznych dotyczących leczenia spondyloartropatii osiowej. Wszystkie dokumenty zalecają zastosowanie inhibitorów TNF- α po nieskutecznej terapii NLPZ, jednak jedynie NICE2018 konkretnie rekomenduje zastosowanie golimumabu. Cztery wytyczne SFR2014, HAS2008, ACR/SAA2015, Stanisławska-Biernat2016 nie wspominają o golimumabie w kontekście terapii axSpA, a pozostałe wymieniają go razem z adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem. Rekomendacje NICE2018 wyszczególniają, iż wybór inhibitora TNF- α powinien być dokonany ze względu, który z dostępnych jest najtańszy. Dwie z rekomendacji zaznaczyły, żeby włączyć do terapii szczególnie inhibitory TNF- α monoklonalne. Pięć wytycznych (ASAS/EULAR2016, CRA/SRCC2014, NICE2016, AWMF2013, SFR2014) zaznacza, że jeśli jeden z inhibitorów TNF- α nie jest skuteczny należy go zamienić na inny z tej grupy leków. Pięć rekomendacji (ASAS/EULAR2016, CRA/SPARCC2014, NICE2016, SFR2014, Stanisławska-Biernat2016) wyszczególnia, iż terapia axSpA powinna być zindywidualizowana, wytyczne ASAS/EULAR2016 oraz Stanisławska-Biernat2016

zaznaczają, iż istotna jest także edukacja pacjenta nt. choroby. Kilka rekomendacji (SER2015, CRA/SPARCC2014, ACR/SAA2015, AWMF2013, HAS2008, Stanisławska-Biernat2016) zaleca rehabilitację dla pacjentów z axSpA jako istotny element terapii. Trzy dokumenty (HAS2008, CRA/SPARCC2014, Stanisławska-Biernat2016) rekomendują, aby ustalanie dawki i monitoring terapii anty TNF- α były po stronie lekarza reumatologa. Trzy rekomendacje zalecają zaprzestanie palenia tytoniu u pacjentów z axSpA ze względu na związek ze zwiększoną aktywnością i ciężkością choroby. Sześć wytycznych (ASAS/EULAR2016, HAS2008, CRA/SPARCC2014, AWMF2013, SFR2014, Stanisławska-Biernat2016) zaleca alternatywnie, w miarę potrzeby, zastosowanie miejscowe glikokortykosteroidów, jednak SFR2014 nie zaleca stosowania ich w przypadku osiowej spondyloartropatii. Dwie z nich (ASAS/EULAR2016, AWMF2013) nie rekomendują długotrwałego stosowania glikokortykosteroidów. Pięć rekomendacji (ASAS/EULAR2016, CRA/SPARCC2014, ACR/SAA2015, SFR2014, AWMF2013) zaleca wykonanie całkowitej alloplastyki stawu biodrowego (m.in. u pacjentów z poważnymi zwyrodnieniami stawów niezależnie od wieku), a ASAS/EULAR2016, CRA/SPARCC2014, SFR2014, AWMF2013, Stanisławska-Biernat2016 zalecają w niektórych przypadkach wykonanie osteotomii kręgosłupa w celu skorygowania zniekształceń. Natomiast wytyczne HAS2008 w ogóle nie rekomendują wykonania tego zabiegu. Rekomendacje NICE2018, 2016, BSR/BHPR2016, AWMF2013, CRA/SPARCC2014, Stanisławska-Biernat2016 wyróżniają, iż w celu oceny odpowiedzi klinicznej powinno się stosować wskaźnik BASDAI oraz skalę VAS (jedynie CRA/SPARCC2014 i Stanisławska-Biernat2016 nie rekomendują VAS). Wytyczne NICE2018, 2016, BSR/BHPR2016 dodatkowo zaznaczają, że personel służby zdrowia powinien zwrócić uwagę również na wszelkie fizyczne, sensoryczne lub edukacyjne trudności, które uznają za stosowne w ocenie klinicznej.

Alternatywne technologie medyczne

Certolizumab pegol – aktualnie jedyny refundowany produkt leczniczy w nr-axSpA.

Skuteczność kliniczna, praktyczna i profil bezpieczeństwa

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania golimumabu (Simponi) w leczeniu ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszczywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), po niepowodzeniu co najmniej 2 niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), w porównaniu ze stosowaniem certolizumabu pegol oraz placebo (na potrzeby analizy bezpieczeństwa). Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączyło łącznie 2 badania: 1 badanie porównujące stosowanie golimumabu z placebo (GO-AHEAD) oraz 1 badanie porównujące stosowanie certolizumabu z placebo (RAPID-axSpA). Ze względu na dość specyficzną definicję populacji wnioskowanej do analizy włączyło badania przeprowadzone w populacji szerszej, bez względu na wcześniej stosowane leczenie. W związku z powyższym, analizę przeprowadzono na podstawie badań dotyczących wszystkich dorosłych chorych z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej, niezależnie od wcześniej stosowanego leczenia. Kluczowym ograniczeniem analizy jest brak opublikowanych badań bezpośrednio porównujących GOL z CERT (na potrzeby niniejszej analizy przeprowadzono porównanie pośrednie, jako komparator pośredni uznano placebo). Interpretując wyniki niniejszej analizy należy mieć na uwadze ograniczenia wynikające z porównania pośredniego oraz różnice w okresach obserwacji badań GO-AHEAD i RAPID-axSpA (16 tyg. vs 12 tyg.).

GOL vs PLC

Ocena skuteczności wykazała **istotną statystycznie przewagę GOL nad PLC** w zakresie odsetka chorych z odpowiedzią według kryteriów ASAS20, odsetka chorych z odpowiedzią według kryteriów ASAS40, odsetka chorych z częściową odpowiedzią ASAS, odsetka chorych z odpowiedzią według kryteriów BASDAI 50, końcowej oceny aktywności choroby według kryteriów ASDAS, końcowej oceny aktywności choroby w skali BASDAI, końcowej oceny sprawności fizycznej według kryteriów BASFI, końcowej oceny ruchomości w skali BASMI, końcowej oceny objawów zapalenia według kryteriów SPARCC, końcowego stężenia białka C-reaktywnego, końcowej oceny bólu pleców w skali VAS oraz końcowej oceny jakości życia. Nie stwierdzono natomiast znamienych statystycznie różnic w odniesieniu do końcowej oceny zapalenia przyczepów ścięgniastych w skali MASES. W zakresie bezpieczeństwa wyniki badania GO-AHEAD wskazują, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, zgonu płodu u partnerki, kamicy żółciowej i bólu pleców jest porównywalna. W analizowanej próbie klinicznej nie raportowano poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, poważnych infekcji, aktywnej gruźlicy, nowotworów, poważnej nadwrażliwości systemowej oraz zgonów.

Należy podkreślić, że badanie GO-AHEAD obejmuje tylko 16-tyg. okres raportowania danych, a zatem niezbędne są wyniki z kolejnych punktów czasowych w celu potwierdzenia utrzymania się redukcji objawów w czasie.

Nie odnaleziono badań, w których oceniano efektywność praktyczną GOL w populacji dorosłych chorych z rozpoznaniem ciężkiej, aktywnej postaci spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych.

GOL vs CERT (porównanie pośrednie)

Wyniki analizy skuteczności przedstawiono w ramach pośredniego porównania GOL z dwoma schematami dawkowania CERT: 200 mg co 2 tyg. oraz 400 mg co 4 tyg. (odrębnie i łącznie). Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy GOL i CERT w zakresie odsetka chorych z odpowiedzią według kryteriów ASAS20, odsetka chorych z odpowiedzią według kryteriów ASAS40, odsetka chorych z remisją częściową według kryteriów ASAS, odsetka pacjentów z odpowiedzią BASDAI 50, końcowej oceny aktywności choroby według kryteriów ASDAS, końcowej oceny aktywności choroby w skali BASDAI, końcowej oceny sprawności fizycznej w skali BASFI, końcowej oceny ruchomości kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych w skali BASMI oraz końcowej oceny objawów zapalenia według kryteriów SPARCC (wyniki tylko dla porównania z łącznie dwoma schematami dawkowania CERT). W badaniu RAPID-axSpA (CERT vs PLC) dane dotyczące bezpieczeństwa obejmują łącznie populację pacjentów z ZZSK oraz chorych z nr-axSpA (brak niezależnych danych dla subpopulacji pacjentów z ZZSK i nr-axSpA). Z uwagi na powyższe, w analizie wnioskodawcy nie przeprowadzono pośredniego porównania w kwestii bezpieczeństwa GOL z CERT.

Pozostałe ograniczenia analizy wymieniono w Rozdziale 4.1.4. niniejszej AWA.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W 18-miesięcznym horyzoncie analizy (analiza podstawowa), w wariancie z RSS, stosowanie wnioskowanej interwencji w miejsce CERT wiąże się ze wzrostem kosztów na poziomie ██████████ PLN, natomiast w wariancie bez RSS – 7 740,56 PLN.

Wyniki analizy progowej

W rozpatrywanym przypadku **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**, ponieważ w analizie klinicznej nie przedstawiono randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem.

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza progowa wykazała, że koszty terapii GOL zrównają się z kosztami terapii CERT dla ceny zbytu netto równej ██████████ PLN, tj. ██████████ ██████████

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W ramach perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS objęcie refundacją preparatu Simponi będzie wiązać się z obniżeniem wydatków płatnika publicznego o ██████████ PLN w pierwszym roku oraz ze wzrostem kosztów NFZ o ██████████ PLN w drugim roku analizy. Bez uwzględnienia RSS wydatki NFZ rosną w kolejnych latach odpowiednio o 802 667 PLN i 2 655 976 PLN.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 pozytywne rekomendacje (NICE 2018, AWMSG 2016 i SMC 2016) oraz jedną informację dot. oceny skuteczności leku (HAS 2016).

Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperti wskazują, aby zapalenie przyczepów ścięgniastych (enthesisitis) nie musiało być potwierdzane USG lub MRI. Według kryteriów ASAS osiową nieradiograficzną SpA można rozpoznać w MRI stawów krzyżowo-biodrowych i nie jest do tego konieczna obecność antygenu HLA B27 - wskazane by było zatem w kryteriach kwalifikacyjnych wyłączenie konieczności potwierdzenia tego antygenu. Takie kryterium kwalifikacyjne uniemożliwia leczenie małej grupy chorych o bardzo ciężkim przebiegu choroby z masywnymi zmianami zapalnymi w stawach krzyżowo-biodrowych, ale nieposiadających antygen HLA B27. Czas leczenia w programie powinien być zgodny z obowiązującymi rekomendacjami europejskimi, a czas leczenia w programie po uzyskaniu remisji choroby powinien wynosić 6 miesięcy. Szczegółowo uwagi do zapisów PL przedstawiono w rozdziale 8.

Uwagi dodatkowe

Bez uwag.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Nie dotyczy.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

Analiza kliniczna

- Populacja w badaniach klinicznych nie odpowiada populacji docelowej z wniosku – jest szersza niż populacja wnioskowana.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
AWMSG 2016	All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. AWMSG Secretariat Assessment Report. Golimumab (Simponi®) 50 mg solution for injection in pre-filled pen, 50 mg solution for injection in pre-filled syringe and 100 mg solution for injection in pre-filled pen. Reference number: 1562. July 2016.
Braun 2017	Braun J., Baraliakos X., Hermann K.-G., Landewé R., Machado P.M., Maksymowych W.P., Davies O., Hoepken B., Nurminen T., Stach C., Van Der Heijde D. Effect of certolizumab pegol over 96 weeks of treatment on inflammation of the spine and sacroiliac joints, as measured by MRI, and the association between clinical and MRI outcomes in patients with axial spondyloarthritis. RMD Open 2017 3:1 Article Number e000430.
Landewé 2014	Landewé R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, Reveille JD, Rudwaleit M, van der Heijde D, Stach C, Hoepken B, Fichtner A, Coteur G, de Longueville M, Sieper J. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. Ann Rheum Dis. 2014 Jan;73(1):39-47.
Osterhaus 2014	Osterhaus JT, Purcaru O. Discriminant validity, responsiveness and reliability of the arthritis-specific Work Productivity Survey assessing workplace and household productivity within and outside the home in patients with axial spondyloarthritis, including nonradiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis. Arthritis Res Ther. 2014 Aug 6;16(4):R164. doi: 10.1186/ar4680.
Palazzi 2016	Palazzi C, D'angelo S, Gilio M, Leccese P, Padula A, Olivieri I. Golimumab for the treatment of axial spondyloarthritis. Expert Opin Biol Ther. 2017 Jan;17(1):129-133.
Rudwaleit 2016	Rudwaleit M, Rosenbaum JT, Landewé R, Marzo-Ortega H, Sieper J, van der Heijde D, Davies O, Bartz H, Hoepken B, Nurminen T, Deodhar A. Observed Incidence of Uveitis Following Certolizumab Pegol Treatment in Patients With Axial Spondyloarthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2016 Jun;68(6):838-44.
Sepriano 2017	Sepriano A, Regel A, van der Heijde D, Braun J, Baraliakos X, Landewé R, Van den Bosch F, Falzon L, Ramiro S. Efficacy and safety of biological and targeted-synthetic DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. RMD Open. 2017 Jan 27;3(1):e000396.
Sieper 2015 (GO-AHEAD)	Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Maksymowych WP, Scott BB, Boice JA, Berd Y, Bergman G, Curtis S, Tzontcheva A, Huyck S, Weng HH. A randomized, double-blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. Arthritis Rheumatol. 2015 Oct;67(10):2702-12.
Sieper 2015a	Sieper J, Kivitz A, van Tubergen A, Deodhar A, Coteur G, Woltering F, Landewé R. Impact of Certolizumab Pegol on Patient-Reported Outcomes in Patients With Axial Spondyloarthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2015 Oct;67(10):1475-80.
Sieper 2015b	Sieper J, Landewé R, Rudwaleit M, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Braun J, Deodhar A, Kivitz A, Walsh J, Hoepken B, Nurminen T, Maksymowych WP. Effect of certolizumab pegol over ninety-six weeks in patients with axial spondyloarthritis: results from a phase III randomized trial. Arthritis Rheumatol. 2015 Mar;67(3):668-77.
van der Heijde	van der Heijde D., Dougados M., Landewé R., Sieper J., Maksymowych W. P., Rudwaleit M., ... & Walsh J. (2017). Sustained efficacy, safety and patient-reported outcomes of certolizumab pegol in axial spondyloarthritis: 4-year outcomes from RAPID-axSpA. Rheumatology, 56(9), 1498-1509.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ACR/SAA 2015	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5123840/pdf/nihms822813.pdf
ASAS/EULAR 2016	http://ard.bmj.com/content/annrheumdis/76/6/978.full.pdf
AWMF 2013	http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-003l_S3_Axiale_Spondyloarthritis_Morbus_Bechterew_2013-11.pdf - ważne do 30.11.2018
AWMSG 2016	http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1562
BSR/BHPR 2016	http://eprints.gla.ac.uk/123921/7/123921.pdf
CRA/SPARCC 2014	http://www.jrheum.org/content/jrheum/42/4/665.full.pdf
HAS 2008	https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-11/spondylarthrites_-_traitement_et_suivi_-_argumentaire.pdf
HAS 2016	https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-01/simponi_summary_spanr_ct14930.pdf
NICE 2016	https://www.nice.org.uk/guidance/ta383/resources/tnfalpa-inhibitors-for-ankylosing-spondylitis-and-nonradiographic-axial-spondyloarthritis-pdf-82602848027077
NICE 2018	https://www.nice.org.uk/guidance/ta497/resources/golimumab-for-treating-nonradiographic-axial-spondyloarthritis-pdf-82605091994053
SER 2015	https://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/06/ENGLISH_updated_GPC_Treatment_SpondyloArthritis.pdf
SFR 2014	https://ac.els-cdn.com/S1297319X13002881/1-s2.0-S1297319X13002881-main.pdf?_tid=10b51fb3-d431-4cc0-a9b6-7ef22e2ebc82&acdnat=1523969012_d4fb3a3ad375d09cb810057225031cb1
SMC2016	https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1782/golimumab_simponi_final_january_2016_for_website.pdf
Pozostałe publikacje	

AOTMiT Nr: OT.4351.6.2016	Wniosek o objęcie refundacją leku Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego: leczenie ciężkiej, aktywnej postaci osiowej spondyloartropatii bez zmian radiologicznych z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia (ICD-10: M46). Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4351.6/2016
AOTMiT Nr: OT.4351.13.2016	Wniosek o objęcie refundacją leku Cimzia (certolizumab) w ramach programu lekowego: Leczenie certolizumabem pegol pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M46.8), Analiza eryfikacyjna nr: OT.4351.13.2016
Ara 2007	Ara R M, Reynolds A V, Conway P. The cost-effectiveness of etanercept in patients with severe ankylosing spondylitis in the UK (Structured abstract). Rheumatology. 2007;46(8):1338-1344
ChPL certolizumab pegol	Charakterystyka produktu leczniczego Cimzia (certolizumab pegol)
ChPL golimumab	Charakterystyka produktu leczniczego Simponi (golimumab)
Ara 2007	Ara R M, Reynolds A V, Conway P. The cost-effectiveness of etanercept in patients with severe ankylosing spondylitis in the UK (Structured abstract). Rheumatology. 2007;46(8):1338-1344
Borse 2018	Borse, R. H., Kachroo, S., Brown, C., McCann, E., & Insinga, R. P. (2018). Cost-effectiveness Analysis of Golimumab in the Treatment of Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis in Scotland. Rheumatology and therapy, 1-17.
Corbett 2016	Corbett M., Soares M., Jhuti G., Rice S., Spackman E., Sideris E., Moe-Byrne T., Fox D., Marzo-Ortega H., Kay L., Woolacott N., Palmer S. Tumour necrosis factor- α inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: A systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment 2016 20:9 (333).
Iannone 2017	Iannone, Florenzo, et al. "Golimumab in real-life settings: 2 Years drug survival and predictors of clinical outcomes in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, and psoriatic arthritis." Seminars in arthritis and rheumatism. Vol. 47. No. 1. Elsevier, 2017.
McLeod 2007	McLeod C, Bagust A, Boland A, Dagenais P, Dickson R, Dundar Y, Hill RA, Jones A, Mota Mujica R, Walley T. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation, Health Technology Assessment; 11(28), 2007
Obwieszczenie MZ z dnia 26 kwietnia 2018 r.	Obwieszczenie 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)
DGL	Komunikaty Departamentu Gospodarki Lekami (DGL). Wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii.
NFZ Reumatologia - Protokoły	NFZ. Reumatologia – Protokoły. Protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych (od początku 2011 r.). źródło - Departament Gospodarki Lekami
Pentek 2014	Péntek M, Poór G, Wiland P, Olejárová M, Brzosko M, Codreanu C, Brodzky N, Gulácsi L. Biological therapy in inflammatory rheumatic diseases: issues in Central and Eastern European countries. Eur J Health Econ. 2014 May;15 Suppl 1:S35-43.
Reveille 2013	Reveille JD, Weisman MH. The epidemiology of back pain, axial spondyloarthritis and HLA-B27 in the United States. The American Journal of the Medical Science 2013;345(6):431-6
FDA 03.11.2011	Food and Drug Administration. 03.11.2017. https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm278267.htm
FDA 07.09.2011	Food and Drug Administration. 07.09.2011. https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm270849.htm
FDA 18.04.2011	Food and Drug Administration. 18.04.2011. https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm251809.htm
FDA 14.04.2011	Food and Drug Administration. 14.04.2011 https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm250913.htm ,
FDA 04.08.2009	Food and Drug Administration. 04.08.2009. https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm174474.htm

15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego: „Golimumab (Simponi) w leczeniu spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK”, [redacted], Warszawa, 2017;
- Załącznik 2. Analiza kliniczna: „Golimumab (Simponi) w leczeniu spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK”, [redacted], Warszawa, 2017;
- Załącznik 3. Analiza minimalizacji kosztów: „Golimumab (Simponi) w leczeniu spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK”, [redacted], Warszawa, 2017
- Załącznik 4. Analiza wpływu na budżet: „Golimumab (Simponi) w leczeniu spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK”, [redacted], Warszawa, 2017;
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna: „Golimumab (Simponi) w leczeniu spondyloartropatii osiowej bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK”, [redacted], Warszawa, 2017.
- Załącznik 6. Uzgodniony program lekowy
- Załącznik 7. ChPL Simponi