

Rekomendacja nr 47/2018

z dnia 18 maja 2018 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Simponi
(golimumab), roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, 1 wstrzykiwacz 0,5
ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie golimumabem
pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej
(SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-
10 M 46.8)”**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

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

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

Uzasadnienie rekomendacji

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

Oceniana technologia należy do tzw. inhibitorów TNF- α (czynnik martwicy nowotworów, ang. tumor necrosis factor). Ww. grupa leków jest wymieniana w wytycznych klinicznych i opiniach ekspertów jako opcja terapeutyczna, która jest zalecana lub dopuszcza się możliwość jej stosowania w leczeniu schorzeń obejmujących spondyloartropatię osiową. Inhibitory TNF- α są wskazane do stosowania przy utrzymującej się dużej aktywności choroby, najczęściej po niepowodzeniu lub przeciwwskazaniach do terapii klasycznymi systemowymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ang. classic systemic disease-modifying antirheumatic drugs - csDMARDs) oraz niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ). Warto podkreślić, że zgodnie z aktualnymi rekomendacjami National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2018) wybór inhibitora TNF- α powinien być dokonany ze względu na cenę – powinno się wybrać najtańszy z dostępnych produktów z ww. grupy leków.

Analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leku Simponi oparto na dwóch badaniach klinicznych: GO-AHEAD - porównującym stosowanie golimumabu (GOL) z placebo (PLC) oraz RAPID-axSpA - porównującym stosowanie certolizumabu (CERT) z placebo.

Wyniki analizy skuteczności dla porównania bezpośredniego GOL vs PLC wykazały istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej technologii w zakresie punktów końcowych dotyczących: 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. Natomiast nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w odniesieniu do końcowej oceny zapalenia przyczepów ścięgniastych w skali MASES.

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa GOL vs PLC wyniki badania GO-AHEAD nie osiągnęły istotności statystycznej. Wskazują one, 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 badaniu nie raportowano zgonów, poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, poważnych infekcji, aktywnej gruźlicy, nowotworów oraz poważnej nadwrażliwości systemowej.

Wyniki analizy skuteczności dla porównania pośredniego GOL vs CERT nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy GOL i CERT w zakresie wszystkich porównywanych punktów końcowych: 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. Podsumowując uzyskane wyniki porównania pośredniego można wskazać na porównywalną skuteczność GOL i CERT.

Ze względu na fakt, że 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) nie było możliwe przeprowadzenie pośredniego porównania w zakresie bezpieczeństwa GOL vs CERT.

Ponadto należy podkreślić, że analiza kliniczna obarczona jest innymi ograniczeniami. Głównym czynnikiem, który wpływa na wiarygodność wnioskowania jest brak badań dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia do programu lekowego. Badania uwzględnione w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii obejmują szerszą populację pacjentów. Ograniczeniem ocenianych badań są krótkie okresy obserwacji i dokonanie porównania pośredniego dla dwóch różnych okresów obserwacji (w badaniu Go-AHEAD wynosił 16 tyg.; w badaniu RAPID-axSpA 12 tyg.). Brak jest danych o długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwie golimumabu.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie wnioskowanej interwencji w miejsce CERT wiąże się z perspektywy płatnika publicznego ze wzrostem kosztów na poziomie [REDAKTOWANE] PLN w wariantcie z RSS oraz 7,74 tys. PLN w wariantcie bez RSS. Wyniki należy jednak traktować z ostrożnością z uwagi na możliwe przeszacowanie kosztów komparatora.

W rezultacie analizy wpływu na budżet płatnika oszacowano, że objęcie refundacją preparatu Simponi będzie wiązać się z perspektywy NFZ z obniżeniem wydatków płatnika publicznego o [REDAKTOWANE] PLN w I roku oraz ze wzrostem kosztów o [REDAKTOWANE] PLN w II roku analizy z uwzględnieniem RSS. Natomiast bez zastosowania RSS wydatki NFZ rosną w kolejnych latach odpowiednio o 802 667 PLN i 2 655 976 PLN. Ograniczeniem powyższych oszacowań jest niepewność związana z liczebnością populacji docelowej oraz stopniem przejścia rynku przez ocenianą terapię.

Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia a także porównywalną skuteczność GOL i CERT zasadne wydaje się pogłębienie propozycji instrumentu podziału ryzyka przez wnioskodawcę.

W odnalezionych rekomendacjach refundacyjnych pozytywnie odniesiono się do finansowania ocenianej technologii u dorosłych pacjentów z ciężką/aktywną postacią axSpA, zwracając uwagę na efektywność kosztową leku.

W ocenie Prezesa Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości, warto rozważyć leczenie pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK w ramach jednolitego, wspólnego programu lekowego.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

Proponowana cena zbytu netto – [REDAKTOWANE] PLN. Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej – lek dostępny 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)”. Proponowany poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie. Wnioskowano o wpisanie ocenianej technologii do istniejącej grupy grupy limitowej dla golimumabu (1050.4, blokery TNF – golimumab). Przedstawiono instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Zapalenia stawów z zajęciem kręgosłupa określane jako spondyloartropatie (ang. spondyloarthritis 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.

Wyróżnia się postać osiową SpA (ang. axial spondyloarthritis axSpA), w której dominują objawy ze strony kręgosłupa (odcinka lędźwiowo-krzyżowego) oraz postać obwodową (SpA obwodową), manifestującą 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 (ang. non-radiographic axial spondyloarthritis, nr-axSpA) 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 do 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 tłuszczowe, 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.

Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione wytyczne kliniczne, wśród alternatywnych opcji leczenia spondyloartropatii osiowej, po niepowodzeniu lub braku tolerancji wcześniejszych linii leczenia wymieniają oprócz golimumabu inne leki z grupy inhibitorów TNF- α : adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, infliximab.

Eksperti kliniczni wśród opcji terapeutycznych, stosowanych w ocenianym wskazaniu, także wymieniają inhibitory TNF- α .

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

Wnioskodawca jako komparator dla golimumabu wskazał certolizumab pegol, co w opinii Agencji należy uznać za zasadne.

Opis wnioskowanego świadczenia

Substancja czynna 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.

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

- Reumatoidalne zapalenie stawów (ang. RA, Rheumatoid arthritis)

Produkt Simponi w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu:

- 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.
- Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów:
 - Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (ang. pJIA, Polyarticular juvenile idiopathic arthritis)

Produkt Simponi w skojarzeniu z MTX jest wskazany w leczeniu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie MTX.

- Łuszczycowe zapalenie stawów (ang. PsA, Psoriatic arthritis)

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 była niewystarczająca.

- Spondyloartropatia osiowa (ang. Axial spondyloarthritis)

- Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ang. AS - Ankylosing spondylitis)

Produkt Simponi jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie.

- Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiologicznych (ang. nr-Axial SpA, Non-radiographic axial spondyloarthritis)

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).

- Wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ang. UC, Ulcerative colitis)

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.

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

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Celem analizy była ocena skuteczności 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. Do analizy klinicznej włączono 2 badania kliniczne:

- GO-AHEAD:
 - międzynarodowe, wieloośrodkowe (52 ośrodki), kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby;
 - zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa golimumabu (GOL) w porównaniu z placebo (PLC) u pacjentów w wieku: 18-45 lat z aktywną postacią axSpA bez zmian radiologicznych na podstawie opinii lekarza;
 - typ hipotezy: nsuperiority;
 - interwencja:
 - ✓ Grupa A: GOL: 50 mg/4 tyg;
 - ✓ Grupa B: PLC;
 - okres obserwacji – 16 tygodni;
 - liczba pacjentów:
 - ✓ Grupa A: 106;
 - ✓ Grupa B: 109;
 - jakość badania – ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg Cochrane Collaboration:
 - ✓ niskie ryzyko w domenach: randomizacja, ukrycie kodu randomizacji, zaślepienie badaczy i pacjentów, niekompletne dane zaadresowane, selektywne raportowanie;
 - ✓ nieznanne ryzyko w domenach: zaślepienie oceny efektów, ogólne ryzyko błędu;
- RAPID-axSpA:
 - międzynarodowe, wieloośrodkowe (83 ośrodki), kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, podwójnie zaślepienie;
 - zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa certolizumabu (CERT) w porównaniu z placebo (PLC) u chorych w wieku ≥ 18 lat z przewlekłym bólem pleców ≥ 3 m-ce, spełniających kryteria ASAS dla axSpA;
 - typ hipotezy: superiority;
 - interwencja:
 - ✓ Grupa A: CERT podskórnie w dawce początkowej 400 mg w 0, 2 i 4 tyg., następnie w dawce 200 mg co 2 tyg.;

- ✓ Grupa B: CERT podskórnice w dawce początkowej 400 mg w 0, 2 i 4 tyg., następnie w dawce 400 mg co 4 tyg.;
- ✓ Grupa C: PLC;
- okres obserwacji: 24 tyg. jako badanie randomizowane, kontrolowane PLC; do 48 tyg. jako badanie z zaślepieniem dawki; następnie otwarta kontynuacja badania do 204 tygodnia;
- liczba pacjentów:
 - ✓ Grupa A: 111;
 - ✓ Grupa B: 107;
 - ✓ Grupa C: 107;
- jakość badania – ocena ryzyka błędu systematycznego badań wg Cochrane Collaboration:
 - ✓ niskie ryzyko w domenach: randomizacja, ukrycie kodu randomizacji, zaślepienie badaczy i pacjentów, niekompletne dane zaadresowane, selektywne raportowanie;
 - ✓ nieznanne ryzyko w domenach: zaślepienie oceny efektów, ogólne ryzyko błędu.

Dodatkowo w analizie profilu bezpieczeństwa uwzględniono badanie Iannone 2017 - nieinterwencyjne badanie długoterminowe przeprowadzone na podstawie rzeczywistej praktyki klinicznej, dotyczące leczonych GOL pacjentów z ZZSK, zapaleniem stawów kręgosłupa lub ZZSK. 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. Oceniano wskaźnik wytrwania na terapii GOL i czynniki prognostyczne przerwania leczenia. Wytrwanie na terapii analizowano z wykorzystaniem modeli Kaplan-Meier i Cox. Wartość współczynnika hazardu (ang. hazard ratio HR) dla przerwania stosowania GOL oszacowano poprzez model hazardu regresji Cox'a.

W celu oceny skuteczności posłużono się skalami i wskaźnikami:

- 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): $ASDAS = 0,12 \times \text{ból pleców} + 0,06 \times \text{czas trwania sztywności porannej} + 0,11 \times \text{ocena ogólna aktywności choroby przez pacjenta} + 0,07 \times \text{ból/obrzęk w obrębie stawów obwodowych} + 0,58 \times \ln(\text{CRP} + 1)$. 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). 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). 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 traguszciana, 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 ścięgniastych 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: ogólnej oceny stanu zdrowia dokonanej przez chorego, oceny bólu (średnia z ogólnego bólu i bólu nocnego), stanu czynnościowego (określane przez BASFI), 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, RF, 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).

Do oceny skuteczności użyto następujących parametrów:

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

Skuteczność kliniczna

Porównanie bezpośrednie GOL vs PLC

W badaniu GO-AHEAD odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść golimumabu w porównaniu z placebo w punktach końcowych odnoszących się do:

- odsetka chorych z odpowiedzią według kryteriów ASAS20: iloraz szans był 3,7 razy większy w grupie leczonych GOL vs PLC – OR=3,70 [95%CI: 2,04; 6,70], różnica ryzyk wynosiła RD=0,31 [95%CI: 0,18; 0,44];
- odsetka chorych z odpowiedzią według kryteriów ASAS40: iloraz szans był ok. 4,4 razy większy w grupie leczonych GOL vs PLC – OR=4,38 [95%CI: 2,37, 8,11], różnica ryzyk wynosiła RD=0,34 [95%CI: 0,21, 0,47];
- odsetka chorych z częściową odpowiedzią ASAS: iloraz szans był ok. 2 razy większy w grupie leczonych GOL vs PLC – OR=2,24 [95%CI: 1,16; 4,35], różnica ryzyk wynosiła RD=0,15 [95%CI: 0,03; 0,27];
- odsetka chorych z odpowiedzią według kryteriów BASDAI 50: iloraz szans był ok. 3 razy większy w grupie leczonych GOL vs PLC – OR=3,33 [95%CI: 1,85; 5,99], różnica ryzyk wynosiła RD=0,29 [95%CI: 0,15; 0,42];
- końcowej oceny aktywności choroby według kryteriów ASDAS: różnica średnich wynosiła MD=-0,93 pkt [95%CI: -1,26; -0,60];
- końcowej oceny aktywności choroby w skali BASDAI: różnica średnich wynosiła MD=-1,75 pkt [95%CI: -2,50; -1,00];
- końcowej oceny sprawności fizycznej według kryteriów BASFI: różnica średnich wynosiła MD=-1,37 pkt [95%CI: -2,13; -0,61];
- końcowej oceny ruchomości w skali BASMI: różnica średnich wynosiła MD=-0,49 pkt [95%CI: -0,85; -0,13];
- końcowej oceny objawów zapalenia według kryteriów SPARCC: różnica średnich wynosiła MD=-7,11 pkt [95%CI: -10,70; -3,52];
- końcowego stężenia białka C-reaktywnego: różnica średnich wynosiła MD=-0,80 pkt [95%CI: -1,67; 0,07];
- końcowej oceny bólu pleców w skali VAS: różnica średnich wynosiła MD=-1,97 pkt [95%CI: -2,82; -1,12];

- końcowej oceny jakości życia:
 - SF-36 funkcjonowanie fizyczne: różnica średnich wynosiła MD=5,10 pkt [95%CI: 2,25; 7,95],
 - SF-36 funkcjonowanie psychiczne: różnica średnich wynosiła MD=3,98 pkt [95%CI: 0,69; 7,27],
 - EQ-5D: różnica średnich wynosiła MD=0,14 pkt [95%CI: 0,06; 0,22],
 - ASQoL: różnica średnich wynosiła MD=-3,00 pkt [95%CI: -4,44; -1,56].

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy GOL i PLC w odniesieniu do:

- końcowej oceny zapalenia przyczepów ścięgniastych w skali MASES.

Porównanie pośrednie GOL vs CERT

W wyniku porównania pośredniego golimumabu z certulizumabem nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy GOL i CERT we wszystkich ocenianych punktach końcowych dotyczących:

- 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;
- końcowej oceny objawów zapalenia według kryteriów SPARCC;

Podsumowując, wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność GOL i CERT.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną wnioskowanej interwencji.

Bezpieczeństwo

Porównanie bezpośrednie GOL vs PLC

W badaniu GO-AHEAD nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w profilu bezpieczeństwa GOL w porównaniu z PLC. Wyniki badania 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 zgonów oraz poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, poważnych infekcji, aktywnej gruźlicy, nowotworów i poważnej nadwrażliwości systemowej.

Porównanie pośrednie GOL vs CERT

W badaniu RAPID-axSpA (CERT vs PLC) dane dotyczące bezpieczeństwa obejmują łącznie populację pacjentów z ZZSK oraz chorych z nr-axSpA. Brak jest osobnych danych dla subpopulacji pacjentów z ZZSK i nr-axSpA. W związku z powyższym, w analizie klinicznej wnioskodawcy nie przeprowadzono pośredniego porównania GOL z CERT.

Dodatkowe informacje

Badanie Iannone 2017 (rzeczywista praktyka kliniczna)

Wyniki badania wskazują, że 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 płeć żeńska (HR=1,95). Monoterapia GOL była związana z większym ryzykiem przerwania leczenia (HR 1,67). W przypadku SpA, czynnikiem dyskontynuacji leczenia była płeć 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). Brak osiągnięcia odpowiedzi wg EULAR w przeciągu 3 miesięcy był tylko jedynym predyktorem dyskontynuacji GOL w przypadku pacjentów z ZZSK (HR=3,03).

Autorzy badania wnioskowali, 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.

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

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

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania golimumabu na podstawie ChPL Simponi obejmują: zakażenia; gruźlicę; wznowę wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV);

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

Ze względu na fakt, iż zarejestrowano dwie dawki 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 dawce, aby upewnić się, że pacjentowi nie grozi przedawkowanie ani podanie za małej dawki.

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

Na stronie internetowej EMA nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla golimumabu, jednakże przedstawione zostały zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących golimumab.

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

Listopad 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.

7 wrzesień 2011 r. - Komunikat skierowany do pracowników służby zdrowia informujący o tym, że 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; do ostrzeżeń dotyczących grupy blokerów TNF- α dodano patogeny bakteryjne *Listeria* i *Legionella*; 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 ; pacjenci powyżej 65 roku życia oraz pacjenci przyjmujących jednocześnie inne leki immunosupresyjne mogą być bardziej narażeni na ryzyko zakażenia; 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; w czasie przyjmowania antagonistów TNF pacjenci powinni być monitorowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych ciężkich zakażeń; empiryczne leczenie przeciwgrzybicze należy rozważyć u pacjentów z grupy ryzyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych, u których dochodzi do rozwoju ciężkiej choroby ogólnoustrojowej; 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 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; edukowania pacjentów oraz ich opiekunów na temat oznak i objawów nowotworów, takich jak HSTCL; monitorowania powstawania nowotworów u pacjentów leczonych blokerami TNF, azatiopryną, i/lub merkaptopuryną; uświadamiania, 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; zgłaszania niekorzystnych zdarzeń niepożądanych występujących podczas przyjmowania blokerów TNF- α azatiopryny i/lub merkaptopuryny do programu FDA MedWatch

Sierpień 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.

Wrzesień 2008 r. - Komunikat dla służby zdrowia zawierający następujące informacje, że pacjenci przyjmujący blokery TNF są narażeni na ryzyko rozwoju inwazyjnych zakażeń grzybiczych i innych zakażeń oportunistycznych. Pracownicy służby zdrowia powinni być świadomi tych zagrożeń u pacjentów, którzy mieszkają w rejonach endemicznych grzybic, a pacjenci powinni być ściśle monitorowani w trakcie i po zakończeniu leczenia blokerami TNF, odnośnie rozwoju objawów podmiotowych i ewentualnego ogólnoustrojowego zakażenia grzybiczego. Pacjenci, u których wystąpiło zakażenie, powinni przerwać leczenie blokerami TNF i zostać poddani pełnej diagnostyce. 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 leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych. 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. 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.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów:

- brak jest badań dla populacji zgodnej z wnioskiem refundacyjnym. W analizie klinicznej wnioskodawcy uwzględniono badania, które obejmują szerszą niż wnioskowana populację – dorosłych chorych z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej, niezależnie od wcześniej stosowanego leczenia. Do badania GO-AHEAD włączono chorych z aktywną spondyloartropatią osiową bez zmian radiograficznych, natomiast w badaniu RAPID-axSpA – pacjentów z objawami spondyloartropatii osiowej, w tym z zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa. W badaniu RAPID-axSpA wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono osobno w populacji chorych z nr-axSpA, spondyloartropatią osiową (axSpA) i ZZSK.
- brak oceny punktów końcowych dotyczących przeżycia całkowitego pacjentów;
- 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 (wniosek na podstawie przeglądu systematycznego Sieper 2015);
- w badaniu GO-AHEAD w przypadku parametrów ciągłych nie raportowano zmian od wartości początkowych, co uniemożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego w tym zakresie;
- 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.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

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



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

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

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

Ocenę ekonomiczną wnioskowanej technologii w leczeniu osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK przeprowadzono z zastosowaniem analizy minimalizacji kosztów (ang. ang. cost minimization analysis, CMA). Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną (płatnika publicznego i pacjenta). Analizy przeprowadzono w horyzoncie czasowym wynoszącym 18 miesięcy (78 tyg.). Wnioskowany produkt leczniczy golimumab (GOL) porównano z certolizumabem pegol (CERT). W analizie wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie koszty różnicujące analizowane opcje terapeutyczne (GOL i CERT), a więc koszty nabycia i podania substancji czynnych. Pominięto koszty związane z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby oraz leczeniem powikłań i działań niepożądanych, uznając, że koszty te nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy stosowanie ocenianej interwencji w miejsce komparatorów z perspektywy płatnika publicznego wiąże się ze zwiększeniem wydatków o ok.:

- [redacted] PLN w wariancie z RSS;
- 7,74 tys. PLN w wariancie bez RSS.

Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową 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 oraz dyskontowanie kosztów w 2. roku leczenia.

[redacted]

[redacted]

Ograniczenia analizy

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

Do ograniczeń analizy ekonomicznej należą założenia dotyczące sposobu dawkowania leków:

- zużycie GOL (50 mg) szacowano w oparciu o schemat podawania leku opisany w ChPL Simponi. 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 wskazali, że odsetek takich pacjentów może wynosić 10-20%. Z uwagi na powyższe, zużycie GOL może być większe niż wynika to z modelu analizy ekonomicznej. Parametr ten nie był 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. Jednak należy 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. Ekspertki ankietowani w ramach procesu oceny leku Humira w nr-axSpA 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;
- brak jest podstaw do założenia o nieróżnicujących kosztach leczenia działań niepożądanych, ponieważ w analizie klinicznej nie przeprowadzono porównania GOL vs CERT dla bezpieczeństwa.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia w przypadku decyzji o refundacji produktu leczniczego Simponi (golimumab) w 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 przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), która jest tożsama z perspektywą poszerzoną (NFZ + pacjent). Oszacowania przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono koszty różnicujące analizowane opcje terapeutyczne (golimumabu i certolizumabu), a więc koszty nabycia i podania substancji czynnych. Pominięto koszty związane z rozpoznaniem i monitorowaniem choroby oraz leczeniem powikłań i działań niepożądanych, ponieważ uznano, że koszty te nie różnicują analizowanych opcji terapeutycznych. Liczebność populacji docelowej oszacowano na 432 pacjentów w I i II roku analizy, zgodnie z założeniem, iż 50% pacjentów z analizowanym wskazaniem zakwalifikowanych do leczenia inhibitorami TNF- α otrzyma terapię golimumabem (pozostali pacjenci leczeni będą certolizumabem).

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

- uwzględnienia RSS:
 - z obniżeniem wydatków płatnika publicznego o ██████████ w I roku refundacji;
 - ze wzrostem kosztów o ██████████ w II roku refundacji;
- nieuwzględnienia RSS:
 - z obniżeniem wydatków płatnika publicznego o 802 667 PLN w I roku refundacji;
 - ze wzrostem kosztów NFZ o 2 655 976 PLN w II roku refundacji;

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 ramach analizy wrażliwości oszacowano warianty minimalny i maksymalny analizy wpływu na budżet płatnika publicznego uwarunkowane 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 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.

Ograniczenia analizy

Niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet jest uzależniona od następujących aspektów:

- niepewność oszacowania populacji docelowej;

- przyjęcie założeń nt. kształtowania się rynku leków i stopnia przejmowania rynku przez golimumab;
- brak jest podstaw do założenia o nieróżnicujących kosztach leczenia działań niepożądanych, ponieważ w analizie klinicznej nie przeprowadzono porównania GOL vs CERT dla bezpieczeństwa.

Nie wiadomo, jaka będzie rzeczywista liczba pacjentów, ani rzeczywisty stopień przejęcia rynku, ponieważ brak jest wiarygodnych danych w tym zakresie.

Zatem biorąc pod uwagę ww. czynniki należy podkreślić, iż istnieje prawdopodobieństwo niedoszacowania wyników analizy wpływu na budżet przeprowadzonej przez wnioskodawcę.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Zdaniem Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości, zaproponowany RSS może okazać się niewystarczający w celu zapewnienia kosztów terapii golimumabem nie wyższych niż koszty, obecnie refundowanej, terapii certolizumabem pegol. Zatem zasadnym wydaje się pogłębienie zaproponowanego RSS i wprowadzenie dodatkowego mechanizmu dzielenia ryzyka np. obniżenie ceny, w taki sposób aby koszty terapii GOL nie były wyższe niż koszty terapii CERT.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperci kliniczni zalecają wyłączenie jednego z kryteriów kwalifikacji. Eksperci wskazują, że zapalenie przyczepów ścięgniętych (enthesisitis) nie musi być potwierdzane USG lub MRI ze względu na brak rekomendacji klinicznych w przedmiotowym zakresie. 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.

Ponadto zdaniem ekspertów klinicznych, czas leczenia w programie powinien być zgodny z obowiązującymi rekomendacjami europejskimi, a czas leczenia w programie po uzyskaniu remisji choroby powinien wynosić 6 miesięcy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

W ramach przedłożonej analizy racjonalizacyjnej, wnioskodawca zaproponował rozwiązanie, w którym głównym źródłem oszczędności ma być możliwość uwolnienia środków w kontekście obniżenia limitu finansowania, co będzie wynikać z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanego adalimumabu (Humira, grupa limitowa 1050.1). Wybór leku jest związany ze zbliżającym się terminem wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla substancji czynnej adalimumab, w związku z czym oszczędności powinny być generowane od maja 2018 r. W analizie założono, 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 urzędowej (na podstawie ustawy refundacyjnej art.13 pkt.).

Oszacowane przez wnioskodawcę roczne oszczędności wyniosą ok. 28 mln zł. Jest to kwota wystarczająca na pokrycie łącznych inkrementalnych wydatków płatnika publicznego w poszczególnych latach refundacji.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 11 wytycznych klinicznych dotyczących leczenia spondyloartropatii osiowej (w tym 1 polskie):

- National Institute for Health and Care Excellence NICE 2018, 2016 (Wielka Brytania);
- Assessment of SpondyloArthritis International Society/European League Against Rheumatism ASAS/EULAR 2016 (Europa);
- Spanish Society of Rheumatology SER 2015 (Hiszpania);
- Canadian Rheumatology Association/Spondyloarthritis Research Consortium of Canada CRA/SPARCC 2014 (Kanada);
- American College of Rheumatology/ Spondylitis Association of America ACR/SAA 2015 (USA);
- French Society for Rheumatology SFR 2014 (Francja);
- British Society for Rheumatology/ British Health Professionals in Rheumatology BSR/BHPR 2016 (Wielka Brytania);
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. AWMF 2013 (Niemcy);
- Haute Autorité de Santé HAS 2008 (Francja);
- Stanisławska-Biernat 2016 (Polska).

Wszystkie odnalezione rekomendacje kliniczne zalecają zastosowanie inhibitorów TNF- α po nieskutecznej terapii NLPZ.

Jednak jedynie NICE 2018 konkretnie rekomenduje zastosowanie golimumabu. Wytyczne SFR 2014, HAS 2008, ACR/SAA 2015 oraz 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 na cenę – powinno się wybrać najtańszy z dostępnych produktów z ww. grupy leków. W dwóch rekomendacjach wskazano, aby do terapii włączyć w szczególności 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/EULAR2016, CRA/SPARCC2014, NICE2016, SFR2014, Stanisławska-Biernat2016) wyszczególnia, iż terapia axSpA powinna być zindywidualizowana.

Wytyczne ASAS/EULAR 2016 oraz Stanisławska-Biernat2016 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.

HAS 2008, CRA/SPARCC 2014 i 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/EULAR 2016, HAS 2008, CRA/SPARCC 2014, AWMF 2013, SFR 2014, Stanisławska-Biernat 2016) zaleca alternatywnie, w miarę potrzeby, zastosowanie miejscowe glikokortykosteroidów, jednak SFR 2014 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 wskazują, 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.

Odnaleziono także 3 pozytywne rekomendacje refundacyjne dot. stosowania ocenianej technologii u dorosłych pacjentów z ciężką/aktywną postacią axSpA:

- National Institute for Health and Care Excellence NICE 2018 (Wielka Brytania);
- All Wales Medicines Strategy Group AWMSG 2016 (Walia);
- Scottish Medicines Consortium SMC 2016 (Szkocja).

W rekomendacjach NICE 2018 i SMC 2016 zwrócono uwagę na efektywność kosztową leku. Natomiast w Walii lek Simponi jest rekomendowany jako opcja leczenia w analizowanym wskazaniu tylko w przypadku wykorzystania Patient Access Scheme w Walii albo gdy cena jest równa lub niższa od ceny wynikającej z Patient Access Scheme.

Ponadto odnaleziono informację dotyczącą oceny skuteczności leku przedstawioną przez HAS 2016, w której wskazano, że nie stwierdzono korzyści klinicznych golimumabu w porównaniu z innymi inhibitorami TNF w analizowanym wskazaniu. Ze względu na brak porównania golimumabu z innymi TNF- α w analizowanym wskazaniu, niemożliwa jest ocena golimumabu w stosunku do innych leków z tej grupy.

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 zbliżonym do Polski PKB – w Grecji. Poziom refundacji najczęściej wynosi 100%.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13.03.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1428.2017.10.MC), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Simponi (golimumab), roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, 1 wstrzykiwacz 0,5 ml, kod EAN: 5909990717187, w ramach programu lekowego „Leczenie golimumabem pacjentów z ciężką, aktywną postacią spondyloartropatii osiowej (SpA) bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK (ICD-10 M 46.8)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja

2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 48/2018 z dnia 14 maja 2018 roku w sprawie oceny leku Simponi (golimumab) 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)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 48/2018 z dnia 14 maja 2018 roku w sprawie oceny leku Simponi (golimumab) 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)”.
2. 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.