



## Rekomendacja nr 90/2013

z dnia 29 lipca 2013 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

**w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 ampułkostrzykawka; Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 wstrzykiwacz, w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie golimumabem łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 ampułkostrzykawka, EAN 5909990717200; Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 wstrzykiwacz, EAN 5909990717187, w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie golimumabem łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.

#### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 ampułkostrzykawka, EAN 5909990717200; Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 wstrzykiwacz, EAN 5909990717187, w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie golimumabem łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.

Równocześnie Prezes Agencji, przychylając się do sugestii Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Simponi (golimumab) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, wydawanego bezpłatnie w ramach oddzielnej grupy limitowej, pod warunkiem osiągnięcia kosztu terapii na poziomie najniższego rzeczywistego kosztu terapii rocznej spośród obecnie finansowanych w tym programie leków z grupy inhibitorów TNF-alfa.

Brak jest badań bezpośrednio porównujących golimumab z innymi lekami z tej grupy, a porównania pośrednie obciążone są znaczną niepewnością, przy czym nie wskazują, że jest on istotnie skuteczniejszy od dotychczas finansowanych inhibitorów TNF-alfa.



Prezes Agencji, zgodnie z opiniami ekspertów oraz stanowiskiem Rady Przejrzystości, uważa, że golimumab powinien być refundowany w terapii ciężkiej aktywnej postaci ŁZS, powiększając możliwość indywidualnego dla pacjenta doboru preparatu w ramach istniejącego już programu lekowego.

### **Przedmiot wniosku**

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 ampułko-strzykawka, EAN: 5909990717200; Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 wstrzykiwacz, EAN: 5909990717187; wskazał, że wnioskowana technologia miałaby być refundowana w ramach programu lekowego: leczenie golimumabem łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.

Wnioskodawca zaproponował cenę zbytu netto dla Simponi w ampułko-strzykawce (EAN: 5909990717200) – [redacted] oraz dla Simponi we wstrzykiwaczu (EAN: 5909990717187) – [redacted].

### **Problem zdrowotny**

Łuszczycowe zapalenie stawów jest przewlekłą, autoimmunologiczną chorobą zapalną, zaliczaną do grupy spondyloartropatii. Choroba charakteryzuje się występowaniem zapalenia stawów obwodowych, kręgosłupa lub przyczepów ścięgniastych u osoby z łuszczycą skóry lub paznokci. Zapalenie stawów występuje u około 5-30% chorych na łuszczycę, stanowiących ok. 2% populacji. Choroba występuje równie często u kobiet i u mężczyzn, jednak postać z zajęciem stawów kręgosłupa występuje 3 razy częściej u mężczyzn. ŁZS rozpoczyna się zazwyczaj między 20. a 50. rokiem życia, zdarza się również postać młodzieńcza, przeważnie pomiędzy 9. a 12. rokiem życia.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

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

Wnioskowane wskazanie obejmuje łuszczycowe zapalenie stawów. Ponadto golimumab jest zarejestrowany do stosowania w reumatoidalnym zapaleniu stawów i zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa.

Wnioskowana technologia miałaby być refundowana w ramach programu lekowego: leczenie golimumabem łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS). Celem programu jest: uzyskanie kontroli nad aktywnością choroby – indukcja i utrzymanie remisji; poprawa jakości życia chorych, poprzez umożliwienie pacjentom z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS) o przebiegu agresywnym powrotu do pełnej aktywności życiowej, możliwie bez konieczności ciągłej terapii; zmniejszenie liczby powikłań stawowych i pozastawowych u pacjentów z ŁZS, jak również ograniczenie negatywnego wpływu działań niepożądanych, związanych z ciągłą farmakoterapią; ograniczenie niepełnosprawności chorych z powodu ŁZS; zniesienie barier fizycznych w dostępie do leczenia (zmniejszenie odległości między miejscem realizacji programu, a miejscem zamieszkania pacjenta poprzez zwiększenie liczby placówek realizujących program). Świadczeniodawca wykonujący program w danym województwie jest zobowiązany do zorganizowania podania leku pacjentom uczestniczącym w programie, za pośrednictwem świadczeniodawców w powiatach województwa, z uwzględnieniem zarówno dostępności dla świadczeniobiorców, jak i optymalizacji ponoszonych przez płatnika kosztów podania leku.

Do programu kwalifikuje się: pacjentów z ustalonym rozpoznaniem ŁZS. Rozpoznanie ŁZS należy postawić na podstawie kryteriów Benneta lub CASPAR; pacjentów z aktywną i ciężką postacią

choroby: spełniających określone kryteria reumatologiczne oraz dermatologiczne; pacjentów z niezadowolającą odpowiedzią na tradycyjnie stosowane leki.

Do programu włączani są również chorzy, którzy uprzednio byli już leczeni w ramach farmakoterapii niestandardowej lub według świadczeń za zgodą płatnika, lub w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) cząsteczkami leków - inhibitorów TNF alfa, pod warunkiem, że spełniali kryteria włączenia do programu.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Alternatywnymi technologiami medycznymi dla golimumabu są adalimumab, etanercept i infliksimab czyli inhibitory TNF- $\alpha$  zalecane do stosowania w jednakowym wskazaniu oraz w jednakowej populacji jak wnioskowane dla golimumabu. Adalimumab, etanercept i infliksimab finansowane są obecnie z budżetu NFZ w ramach Programu Lekowego „Leczenie Łuszczycowego Zapalenia Stawów o Przebiegu Agresywnym (ŁZS)”. Ponadto w/w inhibitory TNF- $\alpha$  są również najczęściej wymienianymi przez ekspertów klinicznych komparatorami właściwymi dla golimumabu.

### **Skuteczność kliniczna**

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania golimumabu w dawce 50 mg/msc w porównaniu [redacted]. Do analizy wnioskodawcy włączono [redacted] badań RCT, w tym jedno badanie porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania golimumabu (GO-REVEAL) i po [redacted] badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania [redacted] (odpowiednio badania [redacted]). Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do poszczególnych badań była zbliżona. We wszystkich badaniach komparatorem względem inhibitorów TNF- $\alpha$  było placebo, ponieważ kryteria włączenia pozwalały na równoległe stosowanie metotreksatu podczas randomizacji zastosowano stratyfikację względem metotreksatu. Wnioskodawca dokonał zarówno jakościowej, jak i ilościowej syntezy wyników badań. [redacted]

W analizie uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne związane ze stosowaniem golimumabu, na które składają się koszty: zakup leków (golimumab, [redacted]) podanie leków, kwalifikacja do programu lekowego, monitorowanie leczenia w programie lekowym.

Koszty leczenia działań niepożądanych nie zostały uwzględnione z uwagi na porównywalny do placebo profil bezpieczeństwa inhibitorów TNF- $\alpha$ .

Analizowano wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dla czasu obserwacji 12-14 tygodni, oraz 24 tygodnie. Wyniki porównania pośredniego po 24 tygodniach mają obniżoną wiarygodność z uwagi na zabieg *cross-over* przeprowadzony w badaniu GO-REVEAL w 16 tygodniu, brak wyników dla badania [redacted] (badanie zakładało 12 tyg. okres obserwacji), oraz brak wyników dla badania [redacted] (od 12 tygodnia rozpoczęto fazę *open-label*). Wprowadzone podczas oceny analitycznej Agencji korekty w ekstrakcji danych i syntezie wyników nie zmieniły wnioskowania.

Wyniki analizy danych z badania GO-REVEAL dla 14 tygodnia obserwacji wskazują na istotną poprawę wartości wszystkich wskaźników związanych z oceną stawów oraz oceną odpowiedzi skórnej w grupie pacjentów z ŁZS stosujących golimumab w dawce 50 mg w porównaniu do pacjentów z grupy otrzymującej placebo. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie ACR20, ACR50 i ACR70 jest wyższe u osób z grupy golimumabu w dawce 50 mg w porównaniu do grupy placebo [RR odpowiednio 5,37 (3,60; 10,57), 17,41 (4,32; 70,62) i 11,61 (1,56; 86,58)]. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PsARC jest wyższe u osób zakwalifikowanych do grupy z golimumabem w porównaniu do grupy placebo [(RR: 3,45 (2,39; 4,99)]. Prawdopodobieństwo uzyskania PASI50 i PASI75 jest większe dla grupy osób, które otrzymując golimumab 50 mg [RR odpowiednio 6,20 (3,01; 12,76) i 15,94 (3,98; 63,83)]. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi mierzonej za pomocą EULAR również jest wyższe w grupie osób stosujących golimumab 50 mg [RR: 2,75 (1,94; 3,90)].

Prawdopodobieństwo uzyskania poprawy wyrażonej za pomocą DAS-28CRP i SF-36 PCS jest wyższe w grupie golimumabu 50 mg w porównaniu do grupy placebo [(MD odpowiednio -1,20 (-1,44; -0,96), 5,90 (3,88; 7,92)]. Wszystkie wyżej opisane wyniki były istotne statystycznie.

Wyniki analizy dla 24 tygodnia są zbliżone do wyników uzyskanych w 14 tygodniu, co świadczy o podtrzymaniu uzyskanych efektów. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie ACR20, ACR50 i ACR70 jest wyższe u osób z grupy golimumabu w dawce 50 mg w porównaniu do grupy placebo [RR odpowiednio 4,20 (2,51; 7,03), 6,06 (2,69; 13,68) i 19,35 (2,66; 140,65)]. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PsARC jest wyższe u osób zakwalifikowanych do grupy z golimumabem w porównaniu do grupy placebo [(RR: 2,39 (1,76; 3,25)]. Prawdopodobieństwo uzyskania PASI50 i PASI75 jest większe dla grupy osób, które otrzymując golimumab 50 mg [RR odpowiednio 9,18 (4,23; 19,93) i 40,79 (5,78; 287,91)]. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi mierzonej za pomocą EULAR również jest wyższe w grupie osób stosujących golimumab 50 mg [RR: 2,69 (1,90; 3,83)]. Prawdopodobieństwo uzyskania poprawy mierzonej za pomocą HAQ jest wyższe w grupie golimumabu 50 mg w porównaniu do grupy placebo [(MD: 0,34 (0,21; 0,47)].

Wnioski autorów odnalezionych przeglądów systematycznych są dosyć spójne – golimumab jest skuteczniejszy od placebo w ocenianym wskazaniu oraz porównywalnie skuteczny do stosowanych dotychczas inhibitorów TNF- $\alpha$ . Jedynie w publikacji Yang 2012 stwierdzono różnice w efektywności, mierzonej za pomocą istotnych klinicznie punktów końcowych, pomiędzy poszczególnymi inhibitorami TNF- $\alpha$ . Należy mieć jednak na uwadze, że wnioski te zostały wysnute na podstawie wykonanego porównania pośredniego, którego wyniki obarczone są większą niepewnością.

### **Skuteczność praktyczna**

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił informacji odnośnie skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Zgodnie z ChPL, najczęściej raportowanym działaniem niepożądanym w kontrolowanych badaniach klinicznych i zgłaszanym w okresie po wprowadzeniu golimumabu do obrotu na całym świecie, była infekcja górnych dróg oddechowych. Do najcięższych działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania produktu Simponi należą ciężkie infekcje (w tym posocznica, zapalenie płuc, gruźlica, inwazyjne infekcje grzybicze i infekcje oportunistyczne), choroby demielinizacyjne, chłoniak, wznowa HBV, zastoinowa niewydolność serca, choroby autoimmunologiczne (zespół toczeniopodobny) i reakcje hematologiczne.

Na podstawie wyników oceny bezpieczeństwa pochodzących z badania GO-REVEAL można stwierdzić, iż golimumab jest względnie bezpieczną terapią, a najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi są infekcje, przy czym infekcje o charakterze poważnym występują rzadko.

W wyniku wyszukiwania na stronach FDA, EMA i URPL dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Simponi, odnaleziono informacje o powiązanych ze stosowaniem leku możliwym występowaniem: chłoniaków i innych nowotworów, nowych przypadków łuszczycy, zakażenia Legionellą oraz Listerią.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

## Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Przedmiotem analizy wnioskodawcy było porównanie kosztów związanych z zastosowaniem golimumabu, [REDAKTOWANE] w terapii dorosłych chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym.

Ze względu na [REDAKTOWANE]

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, która jest w tym wypadku tożsama z perspektywą wspólną, w rocznym horyzoncie czasowym i z uwzględnieniem bezpośrednich kosztów medycznych.

Całkowite roczne koszty leczenia golimumabem oszacowane w analizie wnioskodawcy wyniosły [REDAKTOWANE] i były niższe od kosztów [REDAKTOWANE] o odpowiednio [REDAKTOWANE]. Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza wrażliwości, zarówno jedno- jak i wielokierunkowa, wykazała że terapia ŁZS z wykorzystaniem golimumabu w każdym z przyjętych wariantów była [REDAKTOWANE]

Z uwagi na stwierdzone w trakcie weryfikacji nieprawidłowości w ekstrakcji danych oraz przyjętych założeniach analizy wnioskodawcy, zdecydowano o przeprowadzeniu obliczeń własnych, które jednak nie zmieniły wnioskowania. Golimumab pozostaje [REDAKTOWANE]

## 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. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości przedmiotowego leku, nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.

Oszacowana cena zbytu netto przy której koszty stosowania produktu leczniczego Simponi zrównają się z kosztami stosowania komparatorów wyniosła [REDAKTOWANE]

## Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wnioskodawcy była ocena wpływu na system opieki zdrowotnej związanego z wprowadzeniem do refundacji w ramach programu lekowego golimumabu we wskazaniu łuszczycowe zapalenie stawów o przebiegu agresywnym.

Analizę przygotowano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, która jest tożsama z perspektywą wspólną. Obliczenia prowadzono

w [REDAKTOWANO] horyzoncie czasowym i przy założeniu finansowania w ramach programu lekowego, [REDAKTOWANO] Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, tj. koszty kwalifikacji do programu lekowego, koszty leków, oraz koszty podania i monitorowania.

Podstawą oszacowań w analizie były założenia dotyczące liczebności populacji docelowej, którą oszacowano w oparciu dane z protokołów Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych. [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] Wartości te wydają się być nieznacznie zaniżone biorąc pod uwagę dane przez NFZ dotyczące liczby pacjentów w programie lekowym w roku 2012 i w I kwartale roku 2013.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

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

W opiniach eksperckich zwrócono uwagę na zbyt długi okres oczekiwania na odpowiedź na terapię LMPCh lub NLPZ, co opóźnia rozpoczęcie terapii inhibitorami TNF- $\alpha$ . Wątpliwości budziły również kryteria kwalifikacji do programu oraz zamiany inhibitora TNF- $\alpha$  na inny, zdaniem ekspertów obrane kryteria są niezgodne z wytycznymi europejskimi.

#### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

#### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych dla stosowania golimumabu we wskazaniu łuszczycowe zapalenie stawów. Organizacje SMC, HAS, NICE, PBAC i CADTH rekomendują finansowanie golimumabu w leczeniu aktywnej i postępującej postaci ŁZS, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii LMPCh.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, Simponi jest finansowany w 25 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). [REDAKTOWANO]

Rozpatrywany lek jest finansowany ze środków publicznych w 6 z 7 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 29.04.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-15149-170/BRB/13), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 ampułkostrzykawka, EAN 5909990717200; Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 wstrzykiwacz, EAN 5909990717187 we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego - leczenie golimumabem łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, na podstawie art. 35 ust 1. Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 141/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. w sprawie oceny leku Simponi (golimumab) kod EAN 5909990717200 w programie lekowym „Leczenie golimumabem łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” oraz 142/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. w sprawie oceny leku Simponi (golimumab) kod EAN 5909990717187 w programie lekowym „Leczenie golimumabem łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 141/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. w sprawie oceny leku Simponi (golimumab) kod EAN 5909990717200 w programie lekowym „Leczenie golimumabem łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 142/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. w sprawie oceny leku Simponi (golimumab) kod EAN 5909990717187 w programie lekowym „Leczenie golimumabem łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”.
3. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-DS-4351-2/2013. Wniosek o objęcie refundacją leku Simponi (golimumab) w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie golimumabem łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego.