



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”

Rada uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Simponi (golimumab), kod EAN 5909990717200 w ramach programu lekowego „Leczenie golimumabem łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”.

Jednocześnie Rada uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Simponi (golimumab), kod EAN 5909990717200 w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, wydawanego bezpłatnie w ramach oddzielnej grupy limitowej, ale pod warunkiem osiągnięcia kosztu terapii na poziomie najniższego rzeczywistego kosztu terapii rocznej spośród obecnie finansowanych w tym programie leków z grupy inhibitorów TNF-alfa

Uzasadnienie

Produkt leczniczy Simponi (golimumab) należy do grupy inhibitorów TNF-alfa, co daje dodatkową opcję terapeutyczną. Z drugiej strony lek nie jest istotnie skuteczniejszy od dotychczas finansowanych inhibitorów TNF-alfa. Brak jest badań bezpośrednio porównujących golimumab z innymi lekami z tej grupy a porównania pośrednie obciążone są znaczną niepewnością. Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi refundowanymi w tym wskazaniu. Zdaniem ekspertów, golimumab powinien być refundowany w terapii ciężkiej aktywnej postaci ŁZS, powiększając możliwość indywidualnego doboru preparatu w ramach istniejącego programu lekowego.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 29 kwietnia 2013 r. znak: MZ-PLA-460-15149-169/BRB/13 dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości AOTM oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego:

- Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 ampułko-strzykawka, EAN: 5909990717200;
- Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 wstrzykiwacz, EAN: 5909990717187;

w ramach programu lekowego: leczenie golimumabem łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.



Wnioskowana technologia nie była wcześniej przedmiotem oceny w Agencji. [REDAKTOWANE]

Niniejsze stanowisko dotyczy: Simponi (golimumab) 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 ampułkostrzykawka, EAN: 5909990717200.

Problem zdrowotny

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) 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. r.ż, zdarza się również postać młodzieńcza, przeważnie pomiędzy 9. a 12. r.ż.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

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.

Alternatywne technologie medyczne

Alternatywnymi technologiami medycznymi dla golimumabu są adalimumab, etanercept i infliksimab czyli inhibitory TNF- α zalecane do stosowania w jednakowym wskazaniu oraz w jednakowej populacji jak te 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- α 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 [REDAKTOWANE]. Do analizy wnioskodawcy włączono 5 badań RCT, w tym jedno badanie porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania golimumabu (GO-REVEAL) i po 2 badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania [REDAKTOWANE] (odpowiednio badania [REDAKTOWANE]). Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do poszczególnych badań była zbliżona. We wszystkich badaniach komparatorem względem inhibitorów TNF- α było placebo, ponieważ kryteria włączenia pozwalały na równoległe stosowanie metotreksatu podczas randomizacji zastosowano stratyfikację względem metotreksatu. W analizie wnioskodawcy badanie GO-REVEAL uzyskało ocenę 4 w skali Jadad z uwagi na brak opisu sposobu zaślepienia, w opinii Agencji zaślepienie zostało poprawnie opisane a badaniu została przyznana ocena 5. Badanie [REDAKTOWANE] w ocenie wnioskodawcy uzyskało 3 pkt w skali Jadad z uwagi na brak opisu sposobu randomizacji oraz sposobu zaślepienia, w opinii Agencji zabrakło jedynie opisu sposobu randomizacji a badaniu przyznano ocenę 4. Badania [REDAKTOWANE] oraz [REDAKTOWANE] zarówno w opinii wnioskodawcy jak i opinii Agencji uzyskały 4 pkt w skali Jadad.

Wnioskodawca dokonał zarówno jakościowej, jak i ilościowej syntezy wyników badań. [REDAKTOWANE]

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 [REDAKTOWANE] (badanie zakładało 12 tyg. okres obserwacji), oraz brak wyników dla badania [REDAKTOWANE] (od 12 tygodnia rozpoczęto fazę open-label). Wprowadzone przez analityków 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 na leczenie 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 na leczenie 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- α . Jedynie w publikacji Yang 2012 stwierdzono różnice w efektywności, mierzonej za pomocą istotnych klinicznie punktów końcowych, pomiędzy poszczególnymi inhibitorami TNF- α . Należy mieć jednak na uwadze, że wnioski te zostały wysnute na podstawie wykonanego porównania pośredniego, którego wyniki obciążone są większą niepewnością.

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca nie przedstawił badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z ChPL, najczęściej raportowanym działaniem niepożądanym w kontrolowanych badaniach obserwowane w 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 [REDAKTOWANE]

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

[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. Jednakże uzyskane wyniki nie zmieniły wniosku. Jedynym wariantem, w którym stosowanie golimumabu okazało się droższe względem stosowania adalimumabu i etanerceptu, był wariant analizy wrażliwości zakładający dawkowanie zgodne z tym z badania GO-REVEAL, tj. co 4 tygodnie.

Z wyników odnalezionych analiz ekonomicznych wynika, że oceniane inhibitory TNF- α charakteryzują się zbliżoną efektywnością kosztową. Dodatkową korzyścią dla pacjenta związaną ze stosowaniem golimumabu jest przyjmowanie leku raz w miesiącu a nie co dwa tygodnie, jak w przypadku adalimumabu, lub w odstępach tygodniowych, jak w przypadku etanerceptu.

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 [REDAKTOWANE] horyzoncie czasowym i przy założeniu finansowania w ramach programu lekowego, [REDAKTOWANE]. 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. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] 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.

W każdym z analizowanych wariantów analizy objęcie refundacją golimumabu [REDAKTOWANE] podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Szacowana

kwota [redacted] w wariantach podstawowym i maksymalnym wyniesie [redacted]
[redacted] zaś w scenariuszach minimalnym i maksymalnym odpowiednio [redacted]

Podobnie jak w analizie ekonomicznej, z uwagi na stwierdzone w trakcie weryfikacji nieprawidłowości w ekstrakcji danych oraz przyjętych założeniach analizy wnioskodawcy, zdecydowano o przeprowadzeniu obliczeń własnych. Uzyskane wyniki nie zmieniły wnioskowania, jedynym wariantem, w którym stosowanie golimumabu okazało się droższe względem stosowania adalimumabu i etanerceptu, był wariant analizy wrażliwości zakładający dawki zgodne z tym z badania GO-REVEAL, tj. co 4 tygodnie

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Wnioskodawca nie przedłożył analizy racjonalizacyjnej.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

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.

Dodatkowe uwagi Rady

Uwagi do 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- α . Wątpliwości budziły również kryteria kwalifikacji do programu oraz zamiany inhibitora TNF- α na inny, zdaniem ekspertów obrane kryteria są niezgodne z wytycznymi europejskimi.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych 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, lipiec 2013.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Opinia eksperta pozyskana przez Prowadzącego posiedzenie

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (MSD Polska Sp. z o.o., ul.Chłodna 51, 00-867 Warszawa, Polska).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (MSD Polska Sp. z o.o., ul.Chłodna 51, 00-867 Warszawa, Polska) 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. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) 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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (MSD Polska Sp. z o.o., ul.Chłodna 51, 00-867 Warszawa, Polska).