



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 139/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.

w sprawie oceny leku Simponi (golimumab) kod EAN 5909990717200  
w programie lekowym „Leczenie golimumabem świadczeniobiorców  
z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów  
kręgosłupa”

*Rada uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Simponi (golimumab), kod EAN 5909990717200 w ramach programu lekowego „Leczenie golimumabem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”.*

*Jednocześnie Rada uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Simponi (golimumab), kod EAN 5909990717200 w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu lekowego „Leczenie inhibitorami TNF-alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”, 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 ZZSK, powiększając możliwość indywidualnego doboru preparatu w ramach istniejącego programu lekowego.*

**Przedmiot wniosku**

Przedmiotem zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 29 kwietnia 2013 r. znak: MZ-PLA-460-15149-171/BRB/13 (data wpływu do AOTM 29 kwietnia 2012 r.) 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 świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

Wnioskowana technologia nie była wcześniej przedmiotem oceny w Agencji.

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

### **Problem zdrowotny**

Zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) jest przewlekłą, postępującą chorobą zapalną stawów. Charakteryzuje się zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych, stawów kręgosłupa oraz więzadeł i tkanek okołokręgosłupowych. Możliwe jest zajęcie stawów obwodowych, przyczepów ścięgnistych oraz wystąpienie objawów pozastawowych. Choroba powoduje ból i prowadzi do stopniowego usztywnienia kręgosłupa.

Częstość występowania ZZSK szacuje się na 0,1-1,4% populacji, a w Europie Środkowej wynosi 0,3-0,5%. Roczna zapadalność wynosi 0,5-14/100 000. Mężczyźni chorują 2-3 razy częściej niż kobiety. Choroba rozpoczyna się najczęściej pod koniec okresu dojrzewania lub u młodych dorosłych, bardzo rzadko występuje po 40. rż., może jednak wystąpić u dzieci i osób starszych.

Przebieg choroby jest przewlekły i postępujący, mogą jednak występować okresy zaostrzeń i remisji. Ze względu na utratę prawidłowych krzywizn kręgosłupa i jego usztywnienie oraz często występujące równoczesne zmiany w stawach obwodowych następuje zmiana postawy a także występują przykurcze w obrębie kończyn. W ciągu pierwszych 10 lat choroby często następuje upośledzenie sprawności, dochodzi do zmian w stawach obwodowych i zmian radiologicznych w obrębie kręgosłupa, jest to szczególnie ważny okres dla dalszego rokowania. Ze względu na częste powikłania takie jak skorobawica, złamania kręgosłupa i zmiany narządowe, czas przeżycia chorych na ZZSK jest krótszy niż w populacji ogólnej.

Celem leczenia ZZSK jest długoterminowe utrzymanie możliwie najwyższej jakości życia zależnej od stanu zdrowia poprzez: kontrolę objawów i zapalenia, zapobieganie postępowi zmian strukturalnych, zachowanie lub normalizację stanu funkcjonalnego i udziału w życiu społecznym. Edukacja pacjentów i regularne ćwiczenia są podstawą leczenia nefarmakologicznego. W leczeniu farmakologicznym stosuje się: NLPZ, leki przeciwbólowe, SSZ lub MTX u chorych zajęciem stawów obwodowych oraz glikokortykoidy stosowane miejscowo. W przypadku niewystarczającej odpowiedzi na powyższe leczenie i utrzymującej się wysokiej aktywności choroby stosuje się inhibitory TNF.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Golimumab (GOL) 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.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Według odnalezionych wytycznych postępowania klinicznego, u pacjentów z długo utrzymującą się dużą aktywnością choroby, mimo leczenia konwencjonalnego zgodnego z zaleceniami ASAS, powinno być stosowane leczenie inhibitorami TNF. Ponieważ nie ma wystarczających dowodów naukowych potwierdzających większą skuteczność kliniczną jednego z dostępnych anty-TNF, wybór terapii należy do lekarza. Aktualnie, w Polsce, dostępne i refundowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego: „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)” są adalimumab (ADA), etanercept (ETA) i infliksimab. Leki te są wymieniane przez ekspertów jako te, które mogą być zastępowane przez GOL.

Wnioskodawca, jako komparatory dla golimumabu, wybrał

Należy się jednak zgodzić, iż [redacted] są komparatorami wybranymi właściwie: zalecane w tym samym wskazaniu przez wytyczne kliniczne, refundowane w ocenianym wskazaniu i w największym stopniu będą zastępowane przez golimumab.

### Skuteczność kliniczna

Celem oceny skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania inhibitorów TNF- $\alpha$ , tj.: golimumabu, [redacted] w terapii ZZSK, wnioskodawca przeprowadził poprawnie zaprojektowany przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych. Do analizy włączono [redacted] pierwotnych badań z randomizacją, w tym 1 badanie porównujące GOL z PLC (GO-RAISE), [redacted]

W przypadku weryfikowanej w niniejszym raporcie AKL zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, tj. analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi refundowanymi w danym wskazaniu.

Badania włączone do [redacted] są podobne w zakresie konstrukcji i metodyki: są badaniami randomizowanymi, z podwójnym zaślepieniem, wszystkie z wyjątkiem jednego ([redacted]) przyjęły hipotezę typu superiority, wszystkie oceniały skuteczność leczenia w przybliżonym okresie obserwacji 12-16 tygodni. Różnice pojawiają się jednak w zakresie włączonej populacji: różne kryteria włączenia i wykluczenia z badania (zwłaszcza w kontekście stosowanej wcześniej terapii standardowej), różna liczebność włączanych pacjentów, różna charakterystyka wyjściowa pacjentów (zwł. czas trwania choroby). Żadne z włączonych badań, pod względem włączanych pacjentów, nie odpowiadało w pełni populacji określonej we wniosku refundacyjnym, doprecyzowanym przez zapisy programu lekowego, zwłaszcza w kontekście niepowodzenia wcześniejszego leczenia NLPZ. Jakość badań została oceniona na średnią i wysoką (3-5 pkt w skali Jadad), z wyjątkiem badania [redacted] (2 pkt w skali Jadad).

W toku procesu analitycznego w Agencji stwierdzono szereg błędów w ekstrakcji i syntezie danych przeprowadzonych przez wnioskodawcę, które w miarę możliwości poprawiono, co jednak nie zmieniło wnioskowania z AKL.

We wszystkich RCT włączonych do przeglądu, dotyczących [redacted] GOL, [redacted], zastosowanie leku biologicznego wiązało się z istotnie statystycznie lepszymi wynikami zdrowotnymi, w porównaniu do placebo, w zakresie: odsetka odpowiedzi ASAS20, ASAS40, ASAS5/6, częściowej odpowiedzi ASAS czy BASDAI50 w 12 i 24-tygodniowym okresie obserwacji.

Analiza wyników dla zmiennych ciągłych wykazała, iż zastosowanie golimumabu wiąże się z istotnie lepszym wynikiem zdrowotnym w porównaniu do placebo, w zakresie: ogólnej oceny aktywności choroby wg pacjenta, bólu pleców wg pacjenta, BASFI, zapalenia, tj. porannej sztywności pleców, BASDAI i nocnego bólu pleców. Nieistotna statystycznie zmiana dotyczyła tylko oceny BASMI. W zakresie zmiany jakości życia, mierzonej kwestionariuszem SF-36, zarówno w komponencie fizycznej, jak i psychicznej, GOL okazał się istotnie statystycznie lepszy niż placebo. Według wnioskodawcy, w przypadku komponenty fizycznej stwierdzona różnica była istotna także z klinicznego punktu widzenia.

Zastosowanie w terapii chorych z ZZSK leczenia [redacted] zamiast placebo, także związane jest z lepszymi wynikami w zakresie punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia. W przypadku większości punktów końcowych, dla których możliwe było oszacowanie parametru względnego lub podano wartość p w publikacji, zachodziła istotność statystyczna (z wyjątkiem: BASMI w badaniu [redacted] oraz SF-36 MCS w badaniu [redacted]); w pozostałych przypadkach obserwowano trend na korzyść terapii biologicznej.

W publikacji Braun 2012 przedstawiono wyniki badania GO-RAISE dla 104-tygodniowego okresu obserwacji, które od 24 tygodnia miało charakter otwarty. Analizując dane dla grupy stale przyjmującej dawkę 50mg golimumabu, a więc która nie spełniła kryteriów przejścia do wyższej dawki z powodu nieosiągnięcia odpowiedzi min. 20% poprawy wyniku w domenie całkowity ból pleców i w domenie sztywność poranna, można stwierdzić, iż uzyskany przez nich wynik utrzymywał się u większości przez okres 52 (86,7%) i 104 tygodni (85,6%). Odpowiedź ASAS40 stwierdzono u 74,5% z nich w 52 i 82,2% w 104 tygodniu, zaś BASDAI50 u, odpowiednio: 70,7 i 79,1%.

Wnioski autorów odnalezionych przeglądów systematycznych (Oldfield 2009, Boyce 2010, Singh 2011, Machado 2013, Ubago 2011) są spójne pomiędzy sobą i z wynikami analizy klinicznej wnioskodawcy. Stwierdza się obecność wysokiej jakości dowodów na skuteczność inhibitorów TNF-alfa, w tym golimumabu, w terapii ZZSK, nie wskazując jednocześnie przewagi któregoś z nich. Profil bezpieczeństwa GOL ocenia się korzystnie, podobnie jak innych leków biologicznych z tej grupy, choć zwraca się uwagę na ryzyko występowania infekcji w trakcie terapii, w tym gruźlicy.

### **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 bezpieczeństwa pochodzących z badania GO-RAISE można stwierdzić, iż golimumab jest względnie bezpieczną terapią, a najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były infekcje, przy czym żadna nie miała poważnego charakteru. Dla żadnego punktu końcowego z oceny bezpieczeństwa nie została osiągnięta istotność statystyczna. Należy jednak mieć na uwadze, iż badanie GO-RAISE nie było zaprojektowane pod ocenę bezpieczeństwa.

Także w długookresowej obserwacji (104 tygodnie), najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w trakcie terapii golimumabem były infekcje.

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**

[Redacted]

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Przedmiotem analizy wnioskodawcy było porównanie [Redacted] golimumabu, [Redacted] w terapii dorosłych chorych z rozpoznaniem ciężkiej, czynnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

[Redacted]

[Redacted]

[REDAKOWANE]

W toku procesu analitycznego w Agencji stwierdzono kilka nieprawidłowości w założeniach do analizy wnioskodawcy, jednak nie miało to wpływu na jakościowe wnioski z analizy. Należy jednak mieć na uwadze, iż nietestowany w analizie wrażliwości wnioskodawcy schemat dawkowania golimumabu zgodny z badaniem rejestracyjnym GO-RAISE, istotnie wpływa na wyniki analizy ekonomicznej i zmienia wnioskowanie na niekorzyść golimumabu.

Z odnalezionych abstraktów konferencyjnych dotyczących opłacalności stosowania inhibitorów TNF-alfa, w tym GOL w terapii ZZSK, wynika, iż GOL, ADA i ETA, charakteryzują się zbliżoną efektywnością kosztową.

Podsumowując, golimumab, [REDAKOWANE]

[REDAKOWANE] Niemniej jednak, z punktu widzenia pacjenta, jest terapią najwygodniejszą, gdyż stosowaną raz w miesiącu.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy wnioskodawcy była ocena wpływu na system opieki zdrowotnej związanego z zastosowaniem golimumabu, [REDAKOWANE] w terapii dorosłych chorych z rozpoznaniem ciężkiej, czynnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa.

Analizę przygotowano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w 2-letnim horyzoncie czasowym, przy założeniu finansowania golimumabu [REDAKOWANE] w ramach programu lekowego, w osobnej grupie limitowej, z 0% odpłatnością dla pacjenta.

W analizie wykorzystano koszty oszacowane w ramach [REDAKOWANE] koszty kwalifikacji, leków, podania oraz monitorowania. Ze względu na porównywalny do placebo profil bezpieczeństwa terapii inhibitorami TNF-alfa, nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych.

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. [REDAKOWANE]

[REDAKOWANE] Wydaje się, że wartości te mogą być zaniżone o co najmniej kilkunastu pacjentów.

[REDAKOWANE]

Podobnie jak w przypadku analizy ekonomicznej, uwzględnienie w modelu dawkowania zgodnego z badaniem GO-RAISE, istotnie wpływa na wyniki analizy wpływu na budżet i zmienia wnioskowanie na niekorzyść golimumabu: [REDAKOWANE]

[REDAKOWANE] Przy wątpliwościach co do niedoszacowania wielkości populacji docelowej, może się okazać, że [REDAKOWANE] te będą jeszcze większe.

### **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

Wnioskodawca nie przedłożył analizy racjonalizacyjnej.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych odnoszących się do golimumabu.

Odnaleziono 7 rekomendacji dla ocenianej technologii. Spośród odnalezionych rekomendacji tylko jedna, PTAC, nie zaleca refundacji golimumabu jako II linii leczenia pacjentów z ZZSK, po niepowodzeniu leczenia konwencjonalnego. The Canadian Agency for Drugs and Technologies in

Health oraz The Scottish Medicines Consortium zwracają uwagę, że finansowaniem powinna być objęta jedynie dawka 50 mg raz w miesiącu. Ponadto najczęściej zalecane jest refundacja golimumabu na takim samym poziomie jak inne leki z grupy inhibitorów TNF $\alpha$ .

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Eksperti kliniczni zgłosili kilka uwag do zapisów projektu programu lekowego, głównie odnoszących się do kryteriów włączenia i wykluczenia (za długi okres testowania skuteczności NLPZ), a także do braku możliwości zmiany terapii w przypadku nieskuteczności jednego inhibitora TNF-alfa na inny.

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

Według wszystkich zgromadzonych opinii eksperckich finansowanie golimumabu w leczeniu pacjentów z ZZSK, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie jest uzasadnione.

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-4351-4/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Simponi (golimumab) w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie golimumabem świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, 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).