



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 58/2018 z dnia 11 czerwca 2018 roku

w sprawie oceny leku Simponi (golimumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie golimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Simponi, golimumab, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, 1 wstrzykiwacz 0,5 ml, EAN: 5909990717187, w ramach programu lekowego „Leczenie golimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1844, z późn. zm) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Simponi (golimumab) roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, 1 wstrzykiwacz 0,5 ml, EAN: 5909990717187: w ramach programu lekowego „Leczenie golimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”. Produkt leczniczy Simponi (golimumab) nie był dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT we wskazaniu: leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.

Przedmiotem oceny agencji w tym wskazaniu były natomiast technologie alternatywne: tocilizumab, etanercept, adalimumab. Obecnie produkt leczniczy Simponi znajduje się na wykazie leków refundowanych (grupa limitowa 1050.4 blokery TNF – golimumab). Wnioskowane warunki refundacji obejmują pozostanie produktu leczniczego Simponi w obecnej grupie limitowej.

W Polsce w przypadku leczenia dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie stosuje się leczenie w ramach programu lekowego biologicznymi substancjami immunosupresyjnymi: adalimumabem,



etanerceptem lub tocilizumabem w połączeniu z lekiem modyfikującym przebieg choroby np. metotreksatem, który jest lekiem pierwszego wyboru.

Adalimumab, etanercept oraz tocilizumab są refundowane w ramach programu lekowego B.33. „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”.

Golimumab w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej byłby stosowaną w tej samej linii leczenia oraz w tym samym programie lekowym technologią alternatywną dla adalimumabu, etanerceptu i tocilizumabu.

Dowody naukowe

Odnaleziono 7 wytycznych klinicznych, które zalecają stosowanie inhibitorów TNF- α w leczeniu MIZS. Zarówno w polskich, jak i zagranicznych wytycznych zalecano je u pacjentów z ciężkim i nawrotowym wMIZS z czynnikami złej prognozy, po nieskuteczności csDMARD. Golimumab został wymieniony w dwóch wytycznych. W wytycznych klinicznych w leczeniu przypadków, w których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie metotreksatem, zaleca się zastosowanie biologicznych substancji immunosupresyjnych takich jak inhibitory TNF α oraz inhibitory IL-1 lub IL-6.

Do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączono 4 pierwotne badania z randomizacją, w tym:

- 1 badanie porównujące golimumab z placebo (GO-KIDS) oraz;
- celem przeprowadzenia porównania z komparatorami 3 badania porównujące: adalimumab z placebo (Lovell 2008a), etanercept z placebo (Lovell 2000), tocilizumab z placebo (CHERISH).

Wszystkie cztery badania kliniczne miały konstrukcję badania z randomizowanym odstawieniem leczenia aktywnego (badanie typu withdrawal trial).

Populacja docelowa obejmuje dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niedostateczną odpowiedź na wcześniejsze leczenie metotreksatem (populacja zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym). Natomiast populacja pacjentów włączonych do badania GO-KIDS (badanie rejestracyjne golimumabu) oraz badań komparatorów uwzględnia również dzieci z masą ciała poniżej 40 kg. Tym samym populacja docelowa stanowi podgrupę osób biorących udział w badaniach zakwalifikowanych do przeglądu. Ograniczeniem niniejszej analizy jest również fakt, iż dawkowanie badanych leków biologicznych nie jest w pełni zgodne z dawkowaniem zalecanym w ChPL, a tym samym nie jest w pełni zgodne z zapisami programu lekowego B.33 „Leczenie RZS i MIZS o przebiegu agresywnym”. Zakwalifikowane badania pierwotne różniły się pod względem leków/dawek leków stosowanych w ramach terapii

towarzyszącej leczeniu biologicznemu. Włączone badania różniły się pod względem czasu trwania poszczególnych faz. W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano randomizowanego badania klinicznego, bezpośrednio (brak badań head to head) oceniającego skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania golimumabu względem wybranych komparatorów w analizowanej populacji pacjentów.

Nie odnaleziono badań dla golimumabu oraz komparatorów przeprowadzonych wyłącznie w populacji pediatrycznej z wMIZS o masie ciała co najmniej 40 kg. Z tego względu do analizy klinicznej włączono badania pierwotne analizowanych technologii medycznych przeprowadzone w populacji szerszej od wnioskowanej, czyli uwzględniającej również dzieci z niższą masą ciała. Tym samym analiza kliniczna nie jest w pełni zgodna z zapisami uzgodnionego programu lekowego. W przypadku badania GO-KIDS nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie (IS) między grupą kontynuującą leczenie aktywne (grupa golimumabu) a grupą z odstawieniem leczenia aktywnego (grupa placebo) dla pierwszorzędowego punktu końcowego – odsetek pacjentów z zaostrzeniem choroby, czas do zaostrzenia choroby w fazie II (randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego) oraz drugorzędowych punktów końcowych – odpowiedź na leczenie wg kryterium ACR Pedi 30, 50, 70, 90; odsetek pacjentów z remisją MIZS. Ponadto w przypadku punktów końcowych ACR Pedi 30, 50 wyższe odsetki pacjentów z odpowiedzią na leczenie uzyskano w grupie placebo. Dla porównania w przypadku uwzględnionych w analizie klinicznej technologii alternatywnych dla większości z ww. punktów końcowych uzyskane wyniki były korzystniejsze względem placebo. W procesie rejestracji leku Simponi FDA w 2017 roku wydało dokument „Cross-Discipline Team Leader Review / Division Director Summary Review”, w którym wskazuje, że zarówno analiza kliniczna, jak i statystyczna badania GO-KIDS nie dostarczyła dowodów potwierdzających skuteczność badanego schematu dawkowania golimumabu + metotreksatu w porównaniu z samym metotreksatem w populacji pacjentów z MIZS, w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego, w którym nie odnotowano różnic dla odsetka pacjentów z zaostrzeniem MIZS.

Ponadto, wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych, w tym poprawa objawów przedmiotowych i podmiotowych, brak aktywności choroby i remisja kliniczna były zgodne z pierwszorzędowym punktem końcowym i nie potwierdziły klinicznej skuteczności golimumabu + metotreksatu w porównaniu z samym metotreksatem.

FDA ostatecznie uznało, że wyniki badania GO-KIDS są niewystarczające do oceny korzyści-ryzyka stosowania leku Simponi u pacjentów w wieku od 2 do 18 lat z wMIZS, tym samym nie zaakceptowała stosowania terapii we wnioskowanym wskazaniu.

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę Simponi 50 mg jest finansowany w 16 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych).

Problem ekonomiczny

Wnioskodawca wybrał analizę minimalizacji kosztów, jako technikę analityczną uzasadniając wybór wynikami badań przedstawionymi w analizie klinicznej, wskazującymi na równoważność golimumabu w porównaniu z adalimumabem, tocilizumabem i etanerceptem w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa. W analizie uwzględniono wyłącznie koszty różnicujące oceniane technologie medyczne: koszty leków biologicznych oraz koszty podania leków. Koszt leku Simponi (golimumab) w ramach uzgodnionego programu lekowego oszacowano w scenariuszu podstawowym na [bez RSS (z RSS)]: 1,98 mln zł () w 1 roku oraz na 3,60 mln zł () w 2 roku obowiązywania decyzji o objęciu refundacją. Analiza uwzględniająca zaproponowany RSS wykazała, iż koszty całkowite rocznej terapii golimumabem

Wprowadzenie finansowania preparatu Simponi w ramach UPL będzie wiązało się z: dodatkowymi wydatkami NFZ wynoszącymi 0,19 mln zł w 1 roku i 0,34 mln zł w 2 roku, w scenariuszu bez uwzględnienia RSS;

Kluczowy wpływ na kierunek wyników analizy wpływu na budżet mają przyjęte koszty komparatorów oraz założenia odnośnie liczby i sposobu określania kosztu podania leków. Biorąc pod uwagę wątpliwości dotyczące: kosztu etanerceptu w świetle aktualnego Komunikatu DGL za luty 2018 r., możliwości wprowadzenia na listę leków refundowanych odpowiedników preparatu Humira oraz braku precyzyjnych danych na temat rozliczania kosztów podania komparatorów w Polsce, istnieje prawdopodobieństwo, iż wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy mogą być niedoszacowane.

Główne argumenty decyzji

Pomimo, że wszystkie cztery badania zakwalifikowane do przeglądu miały charakter badań typu withdraw trial (randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego) i charakteryzowały się ogólnie podobną, trójfazową konstrukcją (I: otwarta faza wstępna – z leczeniem aktywnym wszystkich pacjentów, II: zaślepiona faza randomizowanego odstawienia leczenia aktywnego –

pacjenci w grupie kontrolnej otrzymywali placebo, III: otwarta faza przedłużona – z leczeniem aktywnym wszystkich pacjentów), charakteryzowały się znacznymi różnicami w zakresie konstrukcji, zasad realizacji fazy randomizowanego odstawienia oraz charakterystyki populacji pacjentów zakwalifikowanych do badania. Mając na uwadze powyższe, wyniki porównania z komparatorami należy traktować z dużą ostrożnością – porównanie nie daje bezpośredniego obrazu stosunku korzyści do ryzyka golimumabu względem komparatorów.

Niewielka liczba odnalezionych dowodów naukowych (po jednym badaniu randomizowanym dla golimumabu oraz komparatorów przeprowadzonym w populacji chorych na wMIZS) powoduje, że wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie golimumabu względem komparatorów jest obciążone dużym błędem.

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną golimumabu.

W jedynym randomizowanym badaniu dotyczącym stosowania golimumabu w wMIZS nie osiągnięto pierwszorzędnego punktu końcowego, odsetek dzieci uzyskujących odpowiedź na leczenie ACR Ped 30 w tygodniu 16., bez zaostrzenia w przebiegu choroby w okresie pomiędzy tygodniem 16. a tygodniem 48. Nie został osiągnięty. Większość dzieci nie miało zaostrzenia w okresie pomiędzy tygodniem 16. a tygodniem 48. (odpowiednio 59% w grupie otrzymującej produkt Simponi w skojarzeniu z metotreksatem i 53% w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z metotreksatem; $p = 0,41$).

Wątpliwości budzą również wyniki analizy wpływu na budżet.

Podsumowując, biorąc pod uwagę brak pełnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku względem komparatorów, brak danych dotyczących praktycznej skuteczności klinicznej, wątpliwości dotyczące bezpieczeństwa terapii oraz niepewność związaną ze zwiększeniem obciążeń budżetowych związanych z finansowaniem wnioskowanej technologii Rada sugeruje niefinansowanie wnioskowanej technologii.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr: OT.4331.9.2018 „Wniosek o objęcie refundacją leku Simponi (golimumab) w ramach programu lekowego: »Leczenie golimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym«”. Data ukończenia: 30 maja 2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem żółtym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 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 i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.