



Rekomendacja nr 91/2013

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: leczenie golimumabem reumatoidalnego 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 reumatoidalnego 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: leczenie golimumabem reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.

Równocześnie Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Simponi (golimumab), w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów oraz młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” w I linii leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) w skojarzeniu z metotreksatem.

Wnioskowany produkt byłby dostępny dla pacjenta bezpłatnie i finansowany w ramach oddzielnej grupy limitowej, pod warunkiem dostosowania kosztu terapii rocznej do poziomu najniższego rzeczywistego kosztu terapii spośród obecnie finansowanych inhibitorów TNF-alfa umieszczonych w wyżej wymienionym programie lekowym.

Brak jest badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo golimumabu z innymi inhibitorami TNF-alfa a wyniki porównań pośrednich nie wskazują na istotne różnice między skutecznością i bezpieczeństwem golimumabu a pozostałymi inhibitorami TNF-alfa.



Brak jest również badań bezpośrednio porównujących golimumab z lekami stosowanymi w leczeniu RZS o innych mechanizmach działania w kolejnych liniach leczenia. Porównania pośrednie, mogące być obciążone znaczącymi błędami, nie wskazują na wyższą skuteczność omawianej technologii lekowej.

Golimumab nie jest istotnie skuteczniejszy od dotychczas finansowanych inhibitorów TNF-alfa. W związku z powyższym Prezes Agencji, w ślad za Radą, opowiada się za stosowaniem golimumabu w takim zakresie, jak innych inhibitorów TNF-alfa (etanercept, adalimumab, infliksimab) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego 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 ampułkostrzykawka, 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 reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym. Wnioskowana technologia będzie umieszczona w ramach ramach [REDAKTOWANE] wydawana bezpłatnie dla pacjenta.

Wnioskodawca zaproponował cenę zbytu netto dla Simponi w ampułkostrzykawce (EAN: 5909990717200) w wysokości [REDAKTOWANE] oraz dla Simponi we wstrzykiwaczu (EAN: 5909990717187) – [REDAKTOWANE]

Problem zdrowotny

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą, układową chorobą o podłożu immunologicznym. Charakteryzuje się nieswoistym zapaleniem przeważnie symetrycznych stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych. Choroba występuje w różnym wieku, częściej u kobiet niż u mężczyzn. Rozpowszechnienie RZS w populacji ogólnej szacuje się na 0,3-1,5% (w Europie w populacji dorosłych 0,8%). Najwięcej osób choruje w wieku 40-50 lat. Liczba pacjentów w Polsce z rozpoznaniem RZS szacowana jest na ok. 130-180 tys. (opinia eksperta na podstawie raportu NFZ). Rocznie występuje się ok. 40/100 tys. nowych przypadków.

U większości pacjentów początek choroby charakteryzuje się zapaleniem stawów śródrečno-paliczkowych i międzypaliczkowych bliższych rąk oraz śródstopno-paliczkowych stóp. Rozpoznanie RZS ustala się obecnie zgodnie z kryteriami Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego (*American College of Rheumatology* – ACR) i Europejskiej Ligi do Walki z Chorobami Reumatycznymi (*European League Against Rheumatism* – EULAR) z 2010 r., które zostały opracowane w celu identyfikacji chorych na RZS we wczesnej fazie choroby, jak również wyłonienia chorych z przewlekłą, erozyjną chorobą i złą prognozą.

RZS może prowadzić do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci. Zależnie od występowania lub nieobecności w surowicy autooprzeciwciał: czynnika reumatoidalnego (*rheumatoid factor* – RF) w klasie IgM i/lub przeciwciał przeciw cytrulinowanemu peptydowi (ACPA), wyróżnia się serologicznie dodatnią lub ujemną postać choroby.

Etiologia RZS nie jest znana. Przyjmuje się, iż w rozwoju choroby odgrywają rolę czynniki środowiskowe, genetyczne (obecność antygenów MHC klasy II, zwłaszcza DRB1), zaburzenia immunologiczne oraz uwarunkowania hormonalne, na co wskazuje zwiększona zachorowalność wśród kobiet. Rozpoczęcie i podtrzymanie choroby jest prawdopodobnie związane z odpowiedzią limfocytów T CD45, które uwalniają cytokiny prozapalne takie jak IL-2, IFN-gama oraz z odpowiedzią aktywowanych makrofagów, uwalniających cytokiny: IL-1, TNF α oraz czynniki wzrostu. TNF α i IL-1 β odgrywają kluczową rolę w patogenezie RZS. TNF α zwiększa ekspresję cząsteczek adhezyjnych śródbłonna, co powoduje zwiększone przenikanie limfocytów, makrofagów i neutrofilów do jamy stawowej; stymuluje wydzielanie metaloproteiny z odpowiedzialnych za destrukcję tkanki chrzęstnej i kostnej; pobudza wydzielanie IL-1 β i IL-6, czego następstwem jest reakcja ostrej fazy (niedokrwistość, nadpłytkowość, utrata masy ciała) oraz uwrażliwia nocyceptywne włókna bólowe na prostaglandyny, przez co zwiększa ból.

Celem leczenia RZS jest uzyskanie remisji choroby lub, gdy nie jest to możliwe, osiągnięcie niskiej aktywności choroby. Zaleca się najwcześniejsze rozpoczęcie terapii w celu kontrolowania objawów RZS, a także ograniczenia zmian erozyjnych w stawach. W terapii stosowane są min. syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby - LMPCh (m.in. metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna) oraz leki biologiczne z grupy inhibitorów TNF α (m.in. certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, adalimumab). Stosowane są także niesteroidowe leki przeciwzapalne w przypadku pojawienia się objawów RZS, m.in. podczas zmiany jednego LMPCh na drugi oraz okazjonalnie jeśli pojedyncze symptomy choroby nie ustępują.

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- α), zapobiegając wiązaniu się TNF- α z jego receptorami.

Wnioskowane wskazanie obejmuje reumatoidalne zapalenie stawów o przebiegu agresywnym. Ponadto golimumab jest zarejestrowany do stosowania w łuszczycowym zapaleniu stawów i zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa.

Wnioskowana technologia miałaby być refundowana w ramach programu lekowego: leczenie golimumabem reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym. Celem programu jest: uzyskanie remisji lub niskiej aktywności choroby (zgodnie z kryteriami EULAR). Program ma na celu poprawę jakości życia chorych, poprzez umożliwienie pacjentom z reumatoidalnym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym, powrotu do pełnej aktywności życiowej, zmniejszenie liczby powikłań stawowych i pozastawowych u pacjentów, jak również ograniczenie negatywnego wpływu działań niepożądanych, związanych z ciągłą farmakoterapią, zniesienie barier fizycznych w dostępie do leczenia (zmniejszenie odległości między miejscem realizacji programu, a miejscem zamieszkania pacjenta poprzez zwiększenie liczby placówek realizujących program).

Do programu kwalifikuje się: pacjentów w wieku 18 lat i powyżej z agresywną postacią RZS, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby przez okres co najmniej 6 miesięcy każdym, w tym terapii maksymalnymi dawkami metotreksatu przez okres przynajmniej 3 miesięcy; pacjentów z innymi stanami reumatoidalnego zapalenia stawów, wskazanymi w w programie lekowym.

Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne praktyki klinicznej oraz opinie ekspertów wskazują, iż właściwymi komparatorami dla ocenianej technologii (GOL) są inne substancje z grupy inhibitorów TNF-alfa tj.: [redacted]. Natomiast w przypadku wcześniejszego niepowodzenia terapii biologicznej skuteczność GOL można zestawić z działaniem [redacted]. Możliwość zastosowania danej terapii biologicznej należy rozważać w kontekście obecnie obowiązującej sytuacji refundacyjnej. Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, wszystkie ww. komparatory są obecnie finansowane w ramach jednego programu lekowego..

Wnioskodawca, w przedłożonych raportach, jako komparatory dla GOL [redacted]

Skuteczność kliniczna

[redacted]

[redacted]

We wszystkich badaniach RCT włączonych do analizy klinicznej, dotyczących zarówno GOL [redacted] [redacted] terapia biologiczna wiązała się z istotnie statystycznie lepszymi wynikami zdrowotnymi, w porównaniu do PLC, [redacted]

Wnioski autorów odnalezionych przeglądów systematycznych są ze sobą spójne – golimumab jest skuteczniejszy od placebo w ocenianym wskazaniu oraz porównywalnie skuteczny do stosowanych dotychczas inhibitorów TNF- α .

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Simponi (golimumab), do najczęściej raportowanych działań niepożądanym związanych ze stosowaniem ocenianej technologii należą: zakażenia górnych dróg oddechowych (zapalenie nosowej części gardła, zapalenie gardła, zapalenie krtani oraz zapalenie błony śluzowej nosa); infekcje górnych dróg oddechowych, 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 badań: GO-FORWARD, GO-FORTH, GO-AFTER ORAZ Kay 2008 można stwierdzić, iż GOL jest stosunkowo bezpieczną terapią biologiczną. Częstość wszystkich działań niepożądanych oraz poważanych działań w grupie otrzymujących GOL we wszystkich RCT włączonych do analizy bezpieczeństwa (GO-FORWARD, GO-AFTER, GO-FORTH, Kay2008) była porównywalna z obserwowaną w grupie PLC. Podobnie w przypadku pozostałych raportowanych AEs nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych między ocenianą interwencją a PLC.

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

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Podmiot odpowiedzialny, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił propozycji odnośnie 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 rozpoznaniem zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.

Ze względu na stwierdzenie w analizie klinicznej braku istotnych klinicznie różnic w sile interwencji pomiędzy poszczególnymi inhibitorami TNF-alfa, zastosowano analizę minimalizacji kosztów (CMA), którą przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego, z uwzględnieniem bezpośrednich kosztów medycznych związanych z zakupem leków (golimumab, [REDAKTOWANE] podaniem leków, kwalifikacją oraz monitorowaniem leczenia w programie lekowym. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Analizę przeprowadzono z użyciem modelu dostarczonego przez wnioskodawcę w postaci skoroszytu programu Excel.

[REDAKTOWANE] Zmiana powyższych parametrów [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.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analizę przygotowano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ), w 2-letnim horyzoncie czasowym,

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił propozycji odnośnie instrumentu dzielenia ryzyka.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Trzech spośród 5 powołanych ekspertów klinicznych wniosło komentarze do zapisów programu lekowego, które dotyczyły wdrożenia terapii oraz dawkowania leku.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił propozycji odnośnie analizy racjonalizacyjnej.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnalezione rekomendacje kliniczne dotyczące wnioskowanej technologii wskazują na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów TNF-alfa, w tym GOL w terapii biologicznej RZS. Jednakże należy mieć na uwadze, iż w przypadku GOL wymagane jest dalsze dostarczenie dowodów naukowych dotyczących jego skuteczności.

Wszystkie odnalezione rekomendacje refundacyjne zalecają finansowanie GOL u pacjentów z agresywnym RZS, po niepowodzeniu leczenia LMPCh. Finansowanie golimumabu u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni metotreksatem jest niezalecane.

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 reumatoidalnego 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 143/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. w sprawie oceny leku Simponi (golimumab) kod EAN 5909990717200 w ramach programu lekowego „Leczenie golimumabem reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu

agresywnym” oraz 144/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. w sprawie oceny leku Simponi (golimumab) kod EAN 5909990717187 w ramach programu lekowego „Leczenie golimumabem reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 143/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. w sprawie oceny leku Simponi (golimumab) kod EAN 5909990717200 w ramach programu lekowego „Leczenie golimumabem reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 144/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. w sprawie oceny leku Simponi (golimumab) kod EAN 5909990717187 w ramach programu lekowego „Leczenie golimumabem reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”.
3. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-DS-4351-3/2013. Wniosek o objęcie refundacją leku Simponi (golimumab) w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie golimumabem reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego.