



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”

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

Jednocześnie Rada uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Simponi (golimumab), kod EAN 5909990717200 w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów oraz młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” w I linii leczenia RZS w skojarzeniu z metotreksatem, 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 obarczone są znaczną niepewnością. Również brak jest badań bezpośrednio porównujących golimumab z lekami stosowanymi w leczeniu RZS o innych mechanizmach działania w kolejnych liniach leczenia, a porównania pośrednie mogą być obarczone znaczącymi błędami i nie wskazują na wyższą skuteczność omawianej technologii lekowej. Rada opowiada się za zastosowaniem golimumabu w takim zakresie, jak innych inhibitorów TNF-alfa (etanercept, adalimumab, infliksimab) znajdujących się w I linii leczenia RZS w w/w programie lekowym.

Przedmiot wniosku

W dniu 29 kwietnia 2013 r. do Agencji wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 29 kwietnia 2013 r.: MZ-PLA-460-15149-170/BRB/13, dotyczące przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, odnośnie 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;

na podstawie art. 35 ust. 1 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.).

Wnioskowana technologia miałyby być refundowana w ramach programu lekowego: leczenie golimumabem reumatoidalnego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.

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

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. Częstość występowania 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. Zgodnie z opinią eksperta nowe zachorowania na świecie to około 0,5%-1,0%. Liczba pacjentów w Polsce z rozpoznaniem RZS szacowana jest na 130-180 tys. (opinia eksperta na podstawie raportu NFZ). Rocznie pojawia się około 40/100 tys. osób 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 (ACR) i Europejskiej Ligi do Walki z chorobami Reumatycznymi (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 metaloproteinaz 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); uwrażliwia nocycyptywne włókna bólowe na prostaglandyny, przez co zwiększa ból.

Celem leczenia RZS jest uzyskanie remisji choroby lub, gdy nie jest to możliwe, osiągnięcie co niskiej aktywności choroby. Zaleca się najwcześniejsze rozpoczęcie terapii w celu kontrolowania objawów RZS, a także ograniczenia zmian erozyjnych w stawach. W terapii stosowane są syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby LMPCh (m.in. metotreksat (MTX), 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 wnioskowanej technologii medycznej

Golimumab (GOL) 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

Wytyczne praktyki klinicznej oraz opinie ekspertów wskazują, iż właściwymi komparatorami dla ocenianej technologii są inne substancje z grupy inhibitorów TNF-alfa tj.: adalimumab, infliksimab, etanercept. Natomiast w przypadku wcześniejszego niepowodzenia terapii biologicznej skuteczność GOL można zestawić z działaniem rytuksymabu. Możliwość zastosowania danej terapii biologicznej należy rozważyć w kontekście obecnie obowiązującej sytuacji refundacyjnej. Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków wskazują, iż wszystkie ww. komparatory są obecnie refundowane.

Wnioskodawca w przedłożonych raportach, jako komparatory dla GOL

Skuteczność kliniczna

Do analizy włączono 4 RCT odnośnie GOL (GO-FORTH, GO-FORWARD, GO-AFTER, Kay 2008), 3 RCT dot. ADA (ARMADA, DEO19, Chen 2009, Kim 2007),

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.

W toku procesu analitycznego w Agencji stwierdzono szereg ograniczeń odnośnie wnioskowania na podstawie przedłożonych raportów oraz prac źródłowych.

We wszystkich RCT włączonych do przeglądu, dotyczących zarówno GOL, wiązało się z istotnie statystycznie lepszymi wynikami zdrowotnymi, w porównaniu do PLC,

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.

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 łuszczyca, zakażenia Legionellą oraz Listerią.

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 .

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 badań: GO-FORWARD, GO-FORTH, GO-AFTER ORAZ Kay 2008 można stwierdzić, iż GOL jest stosunkowo bezpieczną terapią. Częstość wszystkich działań niepożądanych oraz poważanych działań w grupie otrzymujących GOL 50 mg we wszystkich badaniach włączonych do przeglądu (GO-FORWARD, GO-AFTER, GO-FORTH, Kay2008) była porównywalna z obserwowaną w grupie PLC. Podobnie w przypadku pozostałych raportowanych zdarzeń niepożądanych 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 powiązanych ze stosowaniem leku możliwym występowaniem: chłoniaków i innych nowotworów, nowych przypadków łuszczyca, zakażenia Legionellą oraz Listerią.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Przedmiotem analizy wnioskodawcy było porównanie kosztów związanych z zastosowaniem golimumabu, [redacted] w terapii dorosłych chorych z rozpoznaniem zapalenia stawów o przebiegu agresywnym. .

Ze względu na stwierdzenie w AKL 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, tożsamą z perspektywą wspólną, z uwzględnieniem bezpośrednich kosztów medycznych.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Wnioskodawca nie przedłożył analizy racjonalizacyjnej.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 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 dalszoplanowych dostarczenie dowodów naukowych dot. 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.

Dodatkowe uwagi Rady

Trzech spośród 5 powołanych ekspertów klinicznych wniosło uwagi do zapisów programu lekowego. Dotyczyły one głównie tematyki wdrożenia terapii oraz dawkowania leku.

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-4351-3/2013, Wniosek o objęcie refundacją leku Simponi (golimumab) w ramach programu lekowego we wskazaniu: leczenie golimumabem reumatoidalnego 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).