MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

GOLIMUMABUM

INDICAȚIA:

Colita ulcerativa activa, aflată în stadii moderate până la severe, la pacienții adulți care au prezentat un răspuns inadecvat la terapia convențională incluzând corticosteroizi și 6-mercaptopurină (6-MP) sau azatioprină (AZA), ori care prezintă intoleranță sau contraindicații pentru astfel de tratament

Data depunerii dosarului	24.10.2018
Număr dosar	29567

PUNCTAJ: 55

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: GOLIMUMABUM
1.2. DC: Simponi 50 mg
1.3 Cod ATC: L04AB06
1.4. Data eliberarii APP: 23.09.2013
1.5. Deținătorul de APP: Janssen Biologics BV-Olanda reprezentat prin Merck Sharp & Dohme Romania SRL
1.6. Tip DCI: cunoscuta
1.7. Forma farmaceutică, concentraţia, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	**Soluţie injectabilă în pen preumplut (injecţie), SmartJect** **Soluţie injectabilă în seringă preumplută (injecţie)**
Concentraţii	50 mg
Calea de administrare	subcutanata
Mărimea ambalajelor	cutie x 1 stilou injector preumplut x 0.5 ml cutie x 1 seringa preumpluta x 0.5 ml

1.8. . Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1468 din 21 noiembrie 2018

Preţul cu amănuntul pe ambalaj	**3859.45 lei**
Preţul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	3859.45 lei

1.9. Indicaţia terapeutică şi dozele de administrare conform RCP Simponi

Indicaţie terapeutică	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă	Doza zilnică medie (DDD)	Durata medie a tratamentului conform RCP
Simponi este recomandat în tratamentul colitei ulcerative active, aflată în stadii moderate până la severe, la pacienții adulți care au prezentat un răspuns inadecvat la terapia convenţională incluzând corticosteroizi și 6-mercaptopurină (6-MP) sau azatioprină (AZA), ori care prezintă intoleranță sau contraindicații pentru astfel de tratament.	Pacienţi cu greutate corporală mai mică de 80 kg Simponi administrat ca o doză inițială de 200 mg, urmată de 100 mg la săptămâna 2. Pacienților care prezintă un răspuns adecvat trebuie să li se administreze 50 mg la săptămâna 6 și ulterior la fiecare 4 săptămâni. Pacienții care prezintă un răspuns inadecvat pot beneficia în continuare de administrarea a 100 mg la săptămâna 6 și ulterior la fiecare 4 săptămâni . Pacienţi cu greutate corporală mai mare sau egală cu 80 kg Simponi administrat ca o doză inițială de 200 mg, urmată de 100 mg în a doua săptămână, apoi 100 mg la fiecare 4 săptămâni, ulterior.			Datele disponibile sugerează că de obicei răspunsul clinic este obținut în termen de 12 – 14 săptămâni de tratament (după 4 doze). Continuarea tratamentului trebuie reevaluată în cazul pacienților care nu prezintă nicio dovadă de beneficiu terapeutic în această perioadă de timp.

Grupe speciale de pacienţi

Persoane vârstnice (≥ 65 ani)
Nu este necesară ajustarea dozelor în cazul persoanelor vârstnice.

Insuficienţă renală şi hepatică
Simponi nu a fost studiat la aceste grupuri de pacienţi. Nu pot fi făcute recomandări de dozare.

Copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea administrării Simponi la pacienții cu vârsta mai mică de 18 ani pentru alte indicații decât AJIp nu au fost stabilite.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. HAS

Simponi a fost evaluată de către Comisia de Transparența din cadrul HAS, iar raportul de evaluare a fost publicat în data de 19 februarie 2014.

Comisia a concluzionat că **beneficiul terapeutic estimat (SMR)** prezentat de medicamentul Simponi este **important** în indicația: ,, colita ulcerativa activa, aflată în stadii moderate până la severe, la pacienții adulți care au prezentat un răspuns inadecvat la terapia convenţională incluzând corticosteroizi și 6-mercaptopurină (6-MP) sau azatioprină (AZA), ori care prezintă intoleranță sau contraindicații pentru astfel de tratament'' si a acordat aviz pentru includerea in compensare a acestei indicatii.

2.2. NICE

Simponi a fost evaluată tehnic de către autoritățile britanice (National Institute for Health and Care Excellence), iar raportul a fost publicat în data de 25 februarie 2015.

În raportul NICE TA 329 medicamentul golimumabum este recomandat ca opțiune teraputică pentru tratamentul pacientilor cu colita ulcerativa activa, aflată în stadii moderate până la severe, la pacienții adulți care au prezentat un răspuns inadecvat la terapia convenţională incluzând corticosteroizi și 6-mercaptopurină (6-MP) sau azatioprină (AZA), ori care prezintă intoleranță sau contraindicații pentru astfel de tratament.

2.3. SMC

Simponi a fost evaluat de către The Scottish Medicines Consortium (SMC),iar raportul (946/13) a fost publicat în data de 13octombrie 2014.

Golimumab **nu este recomandat** de NHS Scotland pentru tratamentul pacienților cu colita ulcerativa activa, aflată în stadii moderate până la severe, la pacienții adulți care au prezentat un răspuns inadecvat la terapia convențională incluzând corticosteroizi și 6-mercaptopurină (6-MP) sau azatioprină (AZA), ori care prezintă intoleranță sau contraindicații pentru astfel de tratament.

2.4. IQWIG

Nu există raport de evaluare publicat însă este inclus pe lista de medicamente compensate.

2.5. G-BA

Nu este publicat raportul de evaluare.

3. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Solicitantul a declarat pe propria răspundere că Golimumab este rambursat în **20 state** membre ale Uniunii Europene în procent de 100%: Austria, Belgia, Bulgaria, Cipru, Republica Ceha, Croația, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Italia, Irlanda, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Portugalia, Spania și Suedia .

4. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR CLINICE ȘI DATE PRIVIND COSTURILE TERAPIEI

Ghidul clinic de Tratament și Management al Colitei Ulcerative publicat în februarie 2017 recomandă următoarele opțiuni terapeutice [7]:

- colita ușoară- moderată
  - mesalazina administrată topic (supozitor) este recomandată;
  - clismele și spumele rectale sunt mai puțin eficiente (concentrația lor scade rapid);
  - boala colonică stângă se tratează cu supozitoare cu mesalazină asociate cu un aminosalicilat oral
    - ✓ sulfasalazin inhibă sinteza de prostaglandine proinflamatorii;
    - ✓ mesalazina este mai bine tolerată comparativ cu sulfasalazina; 2 g/zi indic remisia și previn recidiva;
    - ✓ budesonid cu eliberare prelungită, aprobată în anul 2013 de FDA pentru tratamentul colitei ulcerative active forma ușoară până la moderată, la pacienții adulți;
    - ✓ spuma rectală cu budesonid a fost aprobată în octombrie 2014 pentru inducerea remisiunii în colita ulcerativă activă forma ușoară până la moderată, distală;
- colita acută ulcerativă severă (>6 mișcări ale intestinului cu hemoragie/zi, asociate cu pirexie, temperatura> 38 ° C, hemoglobinei <10,5 g/dl, ritm cardiac> 90 bpm, VSH> 30 mm/h, PCR>30) necesita spitalizare si tratament cu doze mari de corticosteroizi pe cale intravenoasă
  - hidrocortizon 400 mg/zi sau
  - metilprednisolon 60 mg/zi
  - glucocorticoizi pentru inducerea remisiei, conform rezultatelor unei metaanalize;
  - ciclosporina, tacrolimus – nu trebuie utilizați pe termen lung datorită nefrotoxicității;
  - infliximab, adalimumab**, golimumab** în boala rezistentă la steroizi;
  - vedolizumab, dacă nu se înregistrează răspuns adecvat, răspunsul s-a pierdut sau există intoleranță la un antagonist TNFα;
- intervenția chirurgicală este considerată terapia finală, definitivă în colita ulcerativă
  - de urgență în următoarele cazuri:
    (1) megacolon toxic refractar la tratament medical,
    (2) atac fulminant refractar la tratament medical,

(3) hemoragie colonică necontrolată,

- electivă
  (1) dependența de steroizi pe termen lung,
  (2) displazie sau adenocarcinom pe biopsia de screening,
  (3) boală prezentă timp de 7-10 ani,

❖ tratament de întreținere – după atingerea remisiei, pentru a preveni recidiva
- azatioprină, 6-mercaptopurină,
- infliximab, golimumab- în continuarea terapiei de inducție cu infliximab sau golimumab,
- corticosteroizi cu eliberare lentă- budesonid,
- probiotice, Escherichia coli tulpina Nissle 1917, Bio-Three, un supliment de probiotice disponibil comercial (Enterococcus, T-110, C butyricum TO-A, B mesentericus TO-A.

Costurile terapiilor

Solicitantul a propus drept comparator medicamentul adalimumabum.

Conform O.M.S 860/2014, modificat şi completat prin O.M.S. 387/2015, medicamentul propus respectă definiția comparatorului.

Golimumabum

Pacienţi cu greutate corporală mai mică de 80 kg Simponi administrat ca o doză inițială de 200 mg, urmată de 100 mg la săptămâna 2. Pacienților care prezintă un răspuns adecvat trebuie să li se administreze 50 mg la săptămâna 6 și ulterior la fiecare 4 săptămâni. Pacienții care prezintă un răspuns inadecvat pot beneficia în continuare de administrarea a 100 mg la săptămâna 6 și ulterior la fiecare 4 săptămâni.

Pacienţi cu greutate corporală mai mare sau egală cu 80 kg Simponi administrat ca o doză inițială de 200 mg, urmată de 100 mg în a doua săptămână, apoi 100 mg la fiecare 4 săptămâni.

Simponi 50 mg este condiționat sub formă de cutie x 1 seringa preumplută x 0.5 ml având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 3859,45 lei .

Conform RCP Simponi, *pentru tratamentul colitei ulcerative, regimul de administrare recomandat pentru* Simponi este o doză inițială de 200 mg, urmată de 100 mg la săptămâna 2. Pacienților care prezintă un răspuns adecvat trebuie să li se administreze 50 mg la săptămâna 6 și ulterior la fiecare 4 săptămâni.

Costul anual utilizând Simponi este **69.470,1 lei** (3859,45 lei PVA/UT x 18UT).

Pacienții care prezintă un răspuns inadecvat pot beneficia în continuare de administrarea a 100 mg la săptămâna 6 și ulterior la fiecare 4 săptămâni.

În aceste condiţii, costul anual utilizând Simponi este **115.783,5 lei** (3859,45 lei PVA/UT x 30UT).

Adalimumabum (DC Humira)

Dozele de Humira recomandate în faza de inducţie pentru pacienţii adulţi cu colită ulcerativă forma moderată până la severă, este de 160 mg în Săptămâna 0 (administrată sub forma a patru injecţii a 40 mg într-o zi sau două injecţii pe zi, timp de două zile consecutive) şi 80 mg în Săptămâna 2 (administrată sub forma a două injecţii a 40 mg într-o zi). După iniţierea tratamentului, doza recomandată este de 40 mg la două săptămâni prin injecţii subcutanate. În timpul tratamentului de menţinere, se poate scădea treptat doza de corticosteroizi conform ghidurilor de practică

medicală. Unii pacienţi care au avut un răspuns insuficient la tratamentul cu Humira 40 mg la două săptămâni pot beneficia de o creştere a dozei de Humira la 40 mg săptămânal sau 80 mg la două săptămâni.

Humira 40 mg (Abbvie Limited, Marea Britanie) este condiționat în cutie cu două blistere x 1 seringă preumplută x 0.4 ml sol. sterilă + 1 tampon, care are un preţ cu amănuntul maximal cu TVA de 3710.35 lei, cu un cost de 1855,175 lei/UT.

Conform RCP Humira 40 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută, *în tratamentul colitei ulcerative - forma moderată până la severă -, în faza de inducţie doza recomandată este 160 mg în săptămâna 0 (doza poate fi administrată sub forma a patru injecţii într-o zi sau două injecţii pe zi, timp de două zile consecutive) şi 80 mg în săptămâna 2. După iniţierea tratamentului, doza recomandată este de 40 mg la două săptămâni prin injecţii subcutanate.*

Costul anual al terapiei cu Humira (40 mg) este de **55.655,25 lei** (1855,175 lei PVA/doza x 30 doze).

Comparând costurile celor două terapii, se constată că administrarea de Simponi generează cheltuieli de 24,82%, determinând un impact bugetar pozitiv faţă de comparator.

Conform RCP Humira 40 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută, *unii pacienţi care au avut un răspuns insuficient la tratament pot beneficia de o creştere a frecvenţei de administrare a dozei de Humira la 40 mg săptămânal .*

În această situație, costul anual al terapiei cu Humira (40 mg) este de **100179,45 lei** (1855.175 lei PVA/doza x 54 doze).

Comparând costurile celor două terapii (schemele de administrare cu frecvență crescută), se constată că administrarea de Simponi generează cheltuieli de 15,57%, determinând un impact bugetar pozitiv față de comparator.

5. PUNCTAJ

Criterii de evaluare

	Punctaj	Total
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)		
1.1. **HAS – Beneficiu terapeutic important**	**15**	**15**
2. ETM bazată pe cost-eficacitate		
2.1. **NICE– recomandă rambursarea fără restricții** 2.2. **SMC –nu recomandă rambursarea**	**15**	**15**
IQWIG/G-BA – Nu este publicat raportul de evaluare	**0**	**0**
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 20 de state	**25**	**25**
4. Costul terapiei		
– impact bugetar pozitiv raportat la adalimumab	**0**	**0**
TOTAL PUNCTAJ	**55**	

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

6. CONCLUZII

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul Golimumabum cu ***indicatia „pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu colita ulcerativa activa, aflată în stadii moderate până la severe, la pacienții adulți care au prezentat un răspuns inadecvat la terapia convenţională incluzând corticosteroizi și 6-mercaptopurină (6-MP) sau azatioprină (AZA), ori care prezintă intoleranță sau contraindicații pentru astfel de tratament" nu*** întrunește punctajul de **admitere** în *LISTA care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate*.

Raport finalizat la data de : 26.11.2019

Director DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu