

Rekomendacja nr 70/2016

z dnia 10 listopada 2016 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Soliris (ekulizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg (10mg/ml), 1 fiolka o pojemności 30 ml. w ramach programu „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (ICD-10 D59.5)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Soliris (ekulizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg (10mg/ml), 1 fiolka o pojemności 30 ml, w ramach programu „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (ICD-10 D59.5)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa, że dostępne dowody naukowe i analizy nie uzasadniają w wystarczający sposób objęcia refundacją omawianej technologii.

Dostępne jest tylko jedno randomizowane badanie z grupą kontrolną (TRIUMPH). Krótki okres obserwacji w badaniu (26 tygodni) nie pozwolił na wnioskowanie w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych takich jak: przeżycie całkowite, występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych, występowanie zakrzepicy. Skuteczność ekulizumabu oparto o surogaty (zastępcze punkty końcowe). W celu oceny efektywności terapii posłużono się dwoma skalami: FACIT – Funkcjonalna Ocena Leczenia Chorób Przewlekłych (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy), EORTC QLQ-C30 – Kwestionariusz Jakości Życia Europejskiej Organizacji na Rzecz Badań i Leczenia Nowotworów (European Organization for Research and Treatment of Cancer). Wnioskowana technologia była istotnie statystycznie lepsza od placebo w skali FACIT-Fatigue. Natomiast w skali w ocenie za pomocą skali EORTC QLQ-C30, poprawę w grupie ekulizumabu obserwowano w zakresie ogólnego stanu zdrowia, wszystkich skal funkcjonalnych, 2 z 3 skal objawowych oraz 6 z 7 pojedynczych pytań. Dodatkowo wykazano również, że stosowanie ekulizumabu wiązało się z wyższą skutecznością w odniesieniu do takich punktów końcowych jak: stabilny poziom hemoglobiny, brak konieczności przetoczeń, zmiana stadium przewlekłej choroby nerek, poziom LDH. Ponadto wykazano, że liczba jednostek koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) w grupie badanej spadła natomiast w grupie placebo wzrosła.

Wyniki badania TRIUMPH, nie wskazały na różnice istotne statystycznie pomiędzy ekulizumabem w porównaniu z placebo w zakresie najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych.

W ramach dodatkowej analizy włączono badanie Kelly 2011, w którym oceniano poprawę przeżycia i długookresową skuteczność leczenia ECU u pacjentów z PNH, a następnie uzyskane wyniki porównywano z danymi 30 pacjentów z PNH leczonych w latach 1997 – 2004, gdy ECU nie był jeszcze dostępny. 5-letnie przeżycie dla tych pacjentów wyniosło 66,5% (95% CI, 41,4%; 85,1%) i było znacząco gorsze ($p=0,03$), niż 5-letnie przeżycie dla pacjentów leczonych ECU (95,5% (95% CI, 87,6%; 98,5%)).

Podkreślenia wymaga fakt, iż inkrementalny wskaźnik kosztów-użyteczności (ICUR) oszacowany przez wnioskodawcę przekracza dopuszczalny próg ponad 22 krotnie, co wskazuje to na wysoką nieopłacalność omawianej technologii. Mimo tego, wnioskodawca nie zaproponował żadnego instrumentu podziału ryzyka. W ocenie Prezesa Agencji zasadnym wydaje się, aby wnioskodawca zaproponował mechanizm zapewniający efektywność kosztową leczenia.

U podstaw wiarygodnej analizy wpływu na budżet powinno znajdować się oszacowanie populacji jak najbliższe rzeczywistej liczebności, natomiast wartość przedstawiona przez wnioskodawcę może nie mieć odzwierciedlenia w praktyce, gdyż zgodnie z otrzymanymi danymi, rocznie ok. 70 osób ze zdiagnozowaną PNH korzystało ze świadczeń finansowanych przez NFZ. Wartość ta jest wyższa niż od zawartej w analizach wnioskodawcy. W związku z powyższym oraz wysoką ceną leku zasadnym wydaje się aby wnioskodawca zaproponował mechanizm zabezpieczający budżet płatnika np. poprzez instrument podziału ryzyka oparty o umowę limitującą zużycie (cap).

Większość odnalezionych rekomendacji refundacyjnych jest negatywna, jednakże zgodnie z informacjami przekazanymi przez wnioskodawcę Soliris jest obecnie refundowany w 26 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych) w tym w 7 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*: Estonia, Litwa, Węgry, Chorwacja, Słowacja, Grecja, Portugalia.

Podkreślenia wymaga jednakże fakt, że zgodnie z podejściem egalitarnym, należy dążyć do zrównania możliwości terapeutycznych również tych pacjentów, którzy z uwagi na rzadkość występowania choroby mają ograniczone możliwości terapeutyczne. Wszystkie rekomendacje kliniczne zalecają zastosowanie ekulizumabu, szczególnie w klasycznej postaci PNH, jako leczenie długoterminowe, które prowadzi do zmniejszenia objawów i potencjalnych powikłań. Dlatego też Prezes Agencji w sytuacji zapewnienia przez wnioskodawcę wyżej omówionych mechanizmów podziału ryzyka, rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Soliris w ramach programu „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (ICD-10 D59.5)”

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Soliris (ekulizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg (10mg/ml), 1 fiolka o pojemności 30 ml., kod EAN 5909990643776, dla którego wnioskowana cena zbytu netto wynosi ████████ PLN.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny w ramach złożonego wniosku nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Nocna napadowa hemoglobinuria (PNH – ang. *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*) to nabyta choroba klonalna krwiotwórczej komórki macierzystej (HSC – ang. *hematopoietic stem cell*) wywołana mutacją somatyczną genu PIG-A (*phosphatidylinositol glycan class A*) zlokalizowanego na chromosomie X.

Objawia się między innymi ciężką i przewlekłą hemolizą krwinek czerwonych chorego. Gen PIG-A koduje jeden z enzymów odpowiedzialnych za syntezę kotwicy glikozylofosfatydylowej (GPI – *glycosylphosphatidylinositol*) w błonie komórkowej. Skutkiem nieobecności lub niewłaściwej budowy kotwicy GPI jest brak lub niedobór wielu białek powierzchniowych, w tym CD55 (DAF – ang. *decay accelerating factor*) i CD59 (MIRL – ang. *membrane inhibitor of reactive lysis*), które w prawidłowych warunkach odpowiadają za ochronę komórek przed działaniem układu dopełniacza. Wskutek mutacji genu PIG-A na poziomie komórki macierzystej brak ekspresji lub obniżona ekspresja białek CD55 i CD59, jak również pozostałych białek powiązanych z błoną komórkową poprzez kotwicę GPI, dotyczy nie tylko erytrocytów, lecz także innych komórek krwi, między innymi granulocytów, monocytów i płytek. Najważniejsze znaczenie kliniczne w przebiegu PNH ma jednak hemoliza erytrocytów.

Hemoliza wynika z niszczenia krwinek przez białka dopełniacza, może mieć charakter przewlekły i przebiegać nie tylko w nocy. Hemoglobinuria może, lecz nie musi występować. Nazwa choroby jest zatem poniekąd mylna.

Nocna napadowa hemoglobinuria rozpoznawana jest w każdym wieku, choć najczęściej u młodych osób. Występowanie choroby szacuje się na ok. 1,3/1 000 000/rok.

Jednocześnie, w jedynym polskim badaniu dotyczącym PNH przeanalizowano dane pochodzące od 105 pacjentów z PNH zdiagnozowanych w latach 1995-2011 w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie. Uwzględniając te dane oraz biorąc pod uwagę wielkość populacji Polski równą 38,8 mln, zapadalność na PNH wynosi 0,017 na 100 000 osób/rok.

Pomimo stosowania leczenia wspomagającego, w tym przetoczeń i leków przeciwzakrzepowych, PNH wiąże się z umieralnością na poziomie 35% w ciągu 5 lat od diagnozy.

Alternatywna technologia medyczna

Obecnie, jedyną terapią prowadzącą do całkowitego wyleczenia jest przeszczep szpiku. Zabieg ten jest jednak dostępny tylko niewielkiego odsetka pacjentów (zgodny dawca) oraz wiąże się on ze znaczną umieralnością i długookresową chorobowością u pacjentów, którzy przeżyli. Inne metody, takie jak transfuzje krwi i leczenia w celu zapobiegania krzepnięciu ze związkami rozrzedzenia krwi mogą jedynie zmniejszyć objawy u niewielkiego odsetka pacjentów.

Zgodnie z niemieckimi wytycznymi Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2015 dotyczącymi leczenia PNH, wskazaniem do przeszczepu allogenicznego komórek macierzystych jest wystąpienie ciężkiej anemii aplastycznej lub przebycie ostrej białaczki, jak również nawracających powikłań zakrzepowo-zatorowych. W wytycznych Parker z 2011 roku wykonanie przeszczepu komórek macierzystych zalecane jest w przypadku niedostatecznej odpowiedzi na leczenie ekulizumabem.

W związku z powyższym, przeszczep szpiku można uznać za nefarmakologiczną terapię ratującą życie, która jednak nie stanowi odpowiedniego komparatora dla ekulizumabu.

Dlatego też za alternatywną technologię należy uznać terapię wspomagającą (BSC – ang. *best supportive care*) obejmujące m.in.: podawanie steroidów, leków przeciwzakrzepowych, leczenie immunosupresyjne, transfuzje krwi, opioidy, a także suplementację wit. B12, żelaza, kwasu foliowego.

Opis wnioskowanego świadczenia

Ekulizumab jest inhibitorem końcowej fazy aktywacji dopełniacza, który wiąże się z białkiem C5 dopełniacza. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) wnioskowany lek jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów dorosłych i dzieci z:

- napadową nocną hemoglobinurią (PNH, ang. paroxysmal nocturnal haemoglobinuria);
- atypowym zespołem hemolityczno–mocznicowym (aHUS, ang. atypical hemolytic uremic syndrome).

Wnioskowane wskazanie jest tożsame z pierwszym z wymienionych wskazań rejestracyjnych.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu z innymi rozważanymi opcjami terapeutycznymi.

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił:

- 1 badanie RCT:
 - TRIUMPH – badanie porównujące ekulizumab (ECU) względem placebo (PLC), do którego włączono 87 pacjentów. Wiarygodność metodologiczną wnioskodawca ocenił na 4/5 punktów w skali Jadada (odjęcie punktów wynikało z braku opisu metody zaślepienia). Okres obserwacji składał się z 3 etapów:
 - 2 tyg. fazy „skrining”;
 - do 13 tyg. obserwacji;
 - 26 tyg. fazy leczenia;
- 6 prospektywnych badań bez grupy kontrolnej: PILOT; SHEPHERD; EXTENSION; AEGIS; Kim 2010; Reiss 2014.

Wszystkie włączone badania były wieloośrodkowe, prospektywne, otwarte, fazy 2/3, jednoramienne, przeprowadzone w USA, Europie, Australii, Kanadzie, Japonii i Korei Południowej. Do badań włączono łącznie 237 pacjentów (z czego 97 pacjentów w badaniu SHEPHERD). Okres obserwacji wynosił 12-52 tygodni (badania podstawowe: PILOT, SHEPHERD, AEGIS, Kim 2010, Reiss 2014) i 52-104 tygodnie (kontynuacja badań: PILOT extension, EXTENSION, AEGIS extension). Jakość badań oceniono jako niską z IVC podtypem badania (zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych wg wytycznych AOTMiT).

W celu oceny efektywności terapii posłużono się dwoma skalami:

- FACIT – Funkcjonalna Ocena Leczenia Chorób Przewlekłych (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) – skala mierząca jakość życia związaną ze stanem zdrowia u pacjentów z różnymi chorobami przewlekłymi. Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia pacjenta;

- EORTC QLQ-C30 – Kwestionariusz Jakości Życia Europejskiej Organizacji na Rzecz Badań i Leczenia Nowotworów (European Organization for Research and Treatment of Cancer) - Kwestionariusz ten ocenia ogólny stan zdrowia i stan funkcjonalny, oraz występowanie innych objawów. W przypadku oceny ogólnego stanu zdrowia oraz oceny funkcjonowania zwiększenie wyniku oznacza poprawę jakości życia. W przypadku oceny objawów obniżenie wyniku oznacza poprawę jakości życia.

Skuteczność na podstawie RCT

Zgodnie z wynikami badania TRIUMPH, stosowanie ekulizumabu w porównaniu z placebo wiązało się z istotną statystycznie zmianą:

- w skali FACIT-Fatigue: zmiana o 10,4 pkt w domenie zmęczenia
- w skali QLQ-C30:
 - ogólny stan zdrowia – 19,4 pkt
 - pełnienie ról – 24,8 pkt
 - społeczne – 14,7 pkt
 - poznawcze – 14,0 pkt
 - fizyczne – 12,9 pkt
 - emocjonalne – 11,2
 - zmęczenie – 26,9 pkt;
 - ból – 17,6 pkt;
 - nudności i wymioty – 3,2 pkt;
 - duszność – 16,8 pkt;
 - utrata apetytu – 13,6 pkt;
 - bezsenność – 12,8 pkt;
 - prawie 44 krotnie zwiększało prawdopodobieństwo uzyskania poziomu hemoglobiny wyższego niż prespecyfikowany (7,7 g/dL) przy braku konieczności wykonywania przetoczeń – ryzyko względne (RR – ang. *relative risk*) wynosiło 43,99 (95% CI: 2,75; 703,78), a różnica ryzyk (RD – ang. *risk difference*) 0,49 (95% CI: 0,34; 0,64);
 - ponad 46 krotnie zwiększało prawdopodobieństwo braku konieczności przetoczeń – RR=46,02 (95% CI: 2,88; 735,53), a RD=0,51 (95% CI: 0,36; 0,66).

Ponadto wykazano, że w grupie ekulizumabu liczba jednostek koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) spadła z 413 do 131 (mediana 0 jednostek), natomiast w grupie placebo liczba jednostek wzrosła z 417 do 482 (mediana 10 jednostek).

W badaniu TRIUMPH wykazano również różnice istotne statystycznie w zakresie:

- zmiany stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) – w grupie leczonej ekulizumabem poprawę w zakresie stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) osiągnęło 29,3% w porównaniu z 16,7% pacjentami z grupy placebo. Jednocześnie w grupie ekulizumabu pogorszenie stadium PChN obserwowano u 4,9% pacjentów, natomiast w grupie placebo u 14,3% pacjentów;
- hemolizy – w grupie ekulizumabu średni poziom LDH zmalał z 2 199,7 j/L do 327,3 j/L w 26 tygodniu, natomiast w grupie placebo średni poziom LDH pozostał podwyższony przez cały okres leczenia (2 258,0 j/L na początku oraz 2 418,9 j/L w 26 tygodniu). Różnica pomiędzy ECU a PLC wyniosła 2 033,3 j/L.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami stosującymi wnioskowaną technologię, a grupą kontrolną w zakresie:

- wyniki w skali QLQ-C30 dla domen: trudności finansowe, zaparcia, biegunka;
- zakrzepicy.

Skuteczność na podstawie badań jednoramiennych

W badaniu EXTENSION, na podstawie metody Kaplana-Meiera przeżycie całkowite oszacowano na 97,6% w 36 miesiącu (takie też utrzymywało się do 66 miesiąca). Spośród 195 osób w badaniu zmarło 4 (2%). Żaden zgon nie został oceniony jako związany z leczeniem ekulizumabem.

W badaniach, w których raportowano punkty końcowe odnoszące się do ogólnego stanu zdrowia (QLQ-C30) oraz zmęczenia (FACIT-Fatigue), odnotowano poprawę w odniesieniu do wartości przed rozpoczęciem leczenia.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe w badaniach występowały rzadziej w czasie leczenia ekulizumabem w porównaniu z okresem przed leczeniem. Dla badania EXTENSION wskaźnik liczby zdarzeń na 100 pacjento-lat uległ obniżeniu z 7,37 do 1,07 (w 36 mies.).

Średnia liczba jednostek KKCz uległa zmniejszeniu po zastosowaniu leczenia ekulizumabem w porównaniu z okresem przed leczeniem. Dla badania AEGIS średnia liczba jednostek KKCz zmalała z 5,2 do 0,7 (104 tyg.), natomiast dla badania EXTENSION z 5,3 do 2,4 (w 36 mies.).

Stadium PChN w badaniu EXTENSION po 18 miesiącach uległo poprawie u 34,3%, natomiast pogorszenie obserwowano u 5,4% pacjentów. Poprawa dotyczyła głównie pacjentów w stadium 1-2 PChN, z których u aż 67,1% zaobserwowano poprawę. Ogólnie po 18 miesiącach leczenia ekulizumabem 40 pacjentów, u których stwierdzono PChN na początku badania, nie było już klasyfikowanych jako pacjenci z PChN. Wśród nich było 5 pacjentów w 3 stadium, 20 pacjentów w 2 stadium i 15 pacjentów w 1 stadium. Odsetek dużych zdarzeń klinicznych związanych z nerkami spadł o 50% z 4,22 zdarzeń na 100 pacjento-lat przed leczeniem ekulizumabem do 2,10 zdarzeń na 100 pacjento-lat w czasie leczenia ekulizumabem.

Zobserwowano redukcję hemolizy (mierzonej jako poziom LDH) do wartości 250 j/L po 104 tyg. w badaniu AEGIS oraz 279 j/L po 36 mies. w badaniu EXTENSION.

Bezpieczeństwo

Wyniki badania TRIUMPH, nie wskazały na różnice istotne statystycznie pomiędzy ekulizumabu w porównaniu z placebo w zakresie najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych (ZN). W grupie ekulizumabu u ponad 10% pacjentów wystąpiły następujące zdarzenia niepożądane: ból głowy, zapalenie nosogardzieli, zakażenia górnych dróg oddechowych, ból pleców, nudności, kaszel, zmęczenie.

W badaniach bez grupy kontrolnej większość raportowanych zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny lub umiarkowany (raportowane ZN uznano za niezwiązane z przyjmowanym leczeniem). Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały: ból głowy, zapalenie nosogardzieli, zakażenia górnych dróg oddechowych, biegunka, nudności oraz wymioty.

W ramach dodatkowej analizy włączono badanie Kelly 2011, w którym oceniano poprawę przeżycia i długookresową skuteczność leczenia ECU u pacjentów z PNH. Omawiane badanie jest serią przypadków. Włączonych zostało 79 pacjentów, leczonych w latach 2002 – 2010 w Leeds Teaching Hospitals. Średnia długość leczenia wyniosła 39 miesięcy (zakres 1-98 miesięcy). Stosowanie ECU zostało przerwane u 2 pacjentów: u jednego ze względu na niedokrwistość aplastyczną i jednego z powodu spontanicznej remisji PNH.

Uzyskane wyniki porównywano z populacją ogólną w UK (z uwzględnieniem wieku u pćci). Oceniane przeżycie pacjentów nie różniło się znacząco od przeżycia w populacji ogólnej (p=0,43). Różnica

w krzywych przeżycia dla 5 roku wyniosła 0,8% (95%CI: -4,2%; 5,8%). Po 8 latach różnica wyniosła - 0,8% (95% CI:-5,8%; 4,2%).

Uzyskane wyniki porównywano także z danymi 30 pacjentów z PNH leczonych w latach 1997 – 2004, gdy ECU nie był jeszcze dostępny. 5 - letnie przeżycie dla tych pacjentów wyniosło 66,5% (95% CI, 41,4%; 85,1%) i było znacząco gorsze ($p=0,03$), niż 5- letnie przeżycie dla pacjentów leczonych ECU (95,5% (95% CI, 87,6%; 98,5%)).

3 osoby (4%) leczone ECU zmarły, wszystkie z innych powodów niż PNH. U 21 osób (27%) występowały zakrzepice przed leczeniem ECU (5,6 zdarzeń na 100 pacjento lat), podczas leczenia ECU wystąpiły 2 (0,8 zdarzeń na 100 pacjento-lat).

Ograniczenia analizy

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- dostępne jest tylko jedno badanie RCT (TRIUMPH), które jest relatywnie małym (87 pacjentów) badaniem o krótkim okresie obserwacji (26 tygodni), co przekłada się na brak możliwości wnioskowania na temat efektów w zakresie wielu klinicznie istotnych punktów końcowych tj. przeżycie całkowite, występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych, występowanie zakrzepicy;
- w badaniu TRIUMPH mogli uczestniczyć jedynie dorośli pacjenci, natomiast dzieci były wykluczane z udziału w badaniu. Skuteczność w populacji pacjentów poniżej 18 r.ż. była oceniana w badaniu Reiss 2014, w którym uczestniczyło jedynie 7 pacjentów w wieku 11-17 lat, co powoduje, iż wyniki w tej grupie wiekowej (< 18 rż.) są ograniczone;
- zgodnie z kryteriami selekcji do badania TRIUMPH ciąża była wskazana jako kryterium wykluczenia, a jedna pacjentka, która zaszła w ciążę podczas leczenia ekulizumabem, przerwała leczenie zgodnie z protokołem badania (ciąża zakończyła się urodzeniem dziecka, nie wystąpiły komplikacje). Kryteria dotyczące ciąży, które wskazano w badaniu TRIUMPH są zgodne z kryteriami selekcji do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, jednak należy zauważyć, iż zapisy programu lekowego dopuszczają stosowanie ekulizumabu w okresie ciąży (o ile jest to bezwzględnie konieczne);

Wszystkie powyższe ograniczenia mogą spowodować, że wyniki przedstawione przez wnioskodawcę nie będą miały odzwierciedlenia w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach przedłożonych analiz wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu z terapią już refundowaną.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny

koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 125 955 PLN (3 x 41 985 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

W celu oceny opłacalności wnioskowanej technologii wnioskodawca przedstawił analizę kosztów-konsekwencji w dożywotnym horyzoncie czasowym (70 lat) z perspektywy płatnika publicznego. Uwzględniono następujące koszty:

- koszty leków i ich podania;
- koszty monitorowania leczenia;
- koszty włączenia do programu lekowego;
- koszty szczepienia przeciwko meningokokom;
- koszty jednostkowe przetoczeń krwi;
- koszty powikłań.

W analizie uwzględniono dyskontowanie: koszty 5%, efekty 3,5%.

Zgodnie z oszacowaniami ICUR wyniósł 2 852 849 PLN/QALY, a cena progowa 967,80 PLN.

Zgodnie z przedstawionymi przez wnioskodawcę wynikami analizy wrażliwości największy wpływ na wyniki zdrowotne i koszty ma wartość przyjętej stopy dyskontowania:

- koszty 5,0%, efekty 5,0% - ICUR 3 626 943 PLN/QALY, a cena progowa 753,19 PLN;
- koszty 5%, efekty 0,0% - ICUR 1 419 389 PLN/QALY, a cena progowa 1 983,31 PLN.

Ograniczenia analizy

Podstawą analizy ekonomicznej są wyniki analizy klinicznej, dlatego też wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewności oszacowań, dotyczących skuteczności wnioskowanej technologii, mają zastosowanie do oceny efektywności.

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące czynniki:

- w swoim modelu wnioskodawca nie uwzględnił nadciśnienia płucnego jako jednego z powikłań PNH. Wybór ten został uargumentowany brakiem dostępnych danych dotyczących prawdopodobieństwa przejścia i kosztów dla pacjentów nieleczonych ekulizumabem, którzy doświadczyli tych powikłań. Zgodnie z analizą kliniczną wnioskodawcy nadciśnienie płucne występuje powszechnie wśród pacjentów i przyczynia się do wzrostu ryzyka wczesnej umieralności. Także powszechne objawy nadciśnienia płucnego tj. duszność i ból w klatce piersiowej prowadzą do obniżenia jakości życia pacjentów i stanowią dodatkowy czynnik ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych;
- w ramach BSC uwzględniono jedynie przetoczenia krwi. Natomiast zgodnie z analizą kliniczną wnioskodawcy na BSC składa się podawanie steroidów, leków przeciwzakrzepowych, leczenie immunosupresyjne, transfuzję krwi, a także suplementację wit. B12, żelaza, kwasu foliowego.

Wszystkie powyższe ograniczenia mogą spowodować, że wyniki przedstawione przez wnioskodawcę nie znajdą odzwierciedlenia w rzeczywistości płatnika publicznego.

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. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił randomizowane badanie dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad technologią aktualnie refundowaną, dlatego też nie 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. 2016 poz. 1536).

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

W ramach oceny wpływu na budżet wnioskodawca przedstawił oszacowania w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W analizie uwzględnio następujące kategorie kosztowe:

- koszty substancji czynnej;
- koszty podania ekulizumabu;
- koszty kwalifikacji do programu;
- koszty szczepienia;
- koszty monitorowania leczenia;
- koszty transfuzji;
- zakrzepicy;
- schyłkowej niewydolności nerek.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy liczba pacjentów, którzy będą stosować wnioskowaną technologię wynosić będzie: ■ w 1 roku, ■ w 2 roku.

Uwzględniając powyższe założenia lek Soliris z perspektywy płatnika publicznego spowoduje wzrost wydatków w wysokości:

- 23,2 mln PLN w 1 roku;
- 51,6 mln PLN w 2 roku.

Ograniczenia analizy

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące czynniki:

- brak jest jednoznacznych danych dotyczących przewidywanej liczby chorych kwalifikujących się do leczenia ekulizumabem w kolejnych latach w Polsce. Wielkość populacji wnioskodawca oszacował w oparciu o opinie 5 ekspertów klinicznych. Natomiast zgodnie z otrzymanymi danymi NFZ, rocznie ok. 70 osób ze zdiagnozowaną PNH korzystało ze świadczeń finansowanych przez NFZ;
- zgodnie z założeniem wnioskodawcy, chorzy rozpoczynający leczenie ekulizumabem w danym roku będą przyjmować terapię średnio przez 6 miesięcy w roku (tj. 41 dawek, korekta połowy cyklu). Do czasu rozpoczęcia leczenia ekulizumabem chorzy będą leczeni BSC. Wnioskodawca zaznaczył, że założenie to jest „rozwiązaniem technicznym, które uwzględnia sukcesywne rozpoczynanie leczenia przez chorych w ciągu danego roku. Jednocześnie rozpoczynanie leczenia przez wszystkich chorych w pierwszym dniu pierwszego miesiąca refundacji, jest założeniem nierealistycznym ze względu na organizacyjne i techniczne uwarunkowania”. Wnioskodawca założył, że rozkład prawdopodobieństwa rozpoczęcia i przerywania terapii jest jednostajny, co powoduje, że oczekiwany czas stosowania ekulizumabu wynosi 6 miesięcy. Założenie to może budzić wątpliwości, gdyż wydaje się, że w pierwszym roku, po uruchomieniu przedmiotowego programu lekowego, zdiagnozowani chorzy, kwalifikujący się do tego leczenia będą włączani szybciej, w związku z czym zużycie leku może być większe;
- niepewnością obarczone są także dane dotyczące odsetka pacjentów otrzymujących ekulizumab w trybie ambulatoryjnym oraz w ramach hospitalizacji (związane z wykonaniem programu) – w analizie wnioskodawcy przyjęto je zgodnie z opinią jednego eksperta klinicznego. Podobnie w przypadku kosztów transfuzji, udział % poszczególnych świadczeń oszacowano w oparciu o opinię tego samego, jednego eksperta;
- wnioskodawca założył, że wszyscy chorzy leczeni ekulizumabem będą przyjmować lek zgodnie z dawkowaniem dla osób dorosłych, a zgodnie z zapisami wnioskowanego programu leczeniem objęta będzie również populacja pediatryczna;
- ze względu na fakt, że założenie mówiące o tym, że do czasu rozpoczęcia leczenia ekulizumabem, a także po zakończeniu terapii ekulizumabem chorzy będą leczeni BSC, nie zostało uwzględnione ostatecznie w wynikach w modelu, analitycy Agencji zdecydowali się na przeprowadzenie obliczeń własnych z uwzględnieniem tego założenia. Jednakże koszty inkrementalne wzrosły nieznacznie, w I roku o 0,33%, w II roku 0,06%.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

W ramach przedłożonych analiz wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Obecne zapisy wskazują, że kryterium włączenia do programu stanowi: „zdiagnozowana nocna napadowa hemoglobinuria z obecnością klonu NNH >1% oznaczonego w badaniu cytometrii przepływowej) i co najmniej jeden z poniższych:

- 1) objawy hemolizy związane z NNH (...)

- 2) zakrzepica lub poważne zdarzenie naczyniowe (...)
- 3) w przypadku kobiet w wieku rozrodczym wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń w czasie leczenia i w ciągu 5 miesięcy od zastosowania ostatniej dawki ekulizumabem;
- 4) wykonywanie obowiązkowego szczepienia przeciw meningokokom, w przypadku konieczności wdrożenia leczenia przed upływem 2 tygodni po wykonaniu szczepienia przeciw meningokokom – profilaktyka antybiotykowa.

Zasadnym wydaje się aby podpunkty 3) oraz 4) powinny stanowić dodatkowe zastrzeżenia/uwagi brane pod uwagę przy kwalifikacji, a nie – jak można wnioskować przy obecnym zapisie – jedno z kryteriów kwalifikacji do przedmiotowego programu.

Dodatkowo przychyłając się do uwag Rady Prezes Agencji uznaje za zasadne uwzględnienie poniższych uwag:

- doprecyzowanie kryteriów rozpoznania i kwalifikacji do leczenia tylko chorych z ciężką nocną napadową hemoglobinurią (NNH);
- wątpliwości budzi zbyt niski procent komórek krwi (granulocytów?) z obecnością klonu NNH (>1%). Uważa się, że EKU jest wskazany tylko w postaci klasycznej NNH, czyli wykazującej ponad 50% granulocytów z obecnością klonu NNH;
- kryterium zmęczenia jest bardzo subiektywne i nie powinno być włączone do wskazań, szczególnie do leczenia podtrzymującego, do którego kwalifikacje powinny być zawężone do przypadków nawrotowej zakrzepicy i uszkodzenia narządów, związanych z nawrotami znacznie nasilonej hemolizy;
- u chorych otrzymujących leczenie podtrzymujące EKU powinno się co 6-12 miesięcy wykonywać cytometrię na obecność dużego odsetka leukocytów z genem NNH;
- należy zwrócić uwagę, że każde z trzech powikłań (niewydolność nerek, nadciśnienie płucne i znaczne zmęczenie ocenione wg FACIT upośledzające codzienną aktywność) może wystąpić z innych przyczyn niż hemoliza, a do programu powinno się kwalifikować tylko chorych z powikłaniami związanymi z NNH. Niejasne jest też określenie „niewydolność nerek”, które wymaga doprecyzowania;
- należy rozważyć wniosek jednego z Konsultantów, że do programu powinno się kwalifikować chorych, u których nie można wykonać allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych, z powodu braku zgodnego dawcy lub przeciwwskazań do transplantacji;
- włączenie do leczenia podtrzymującego tylko chorych uzależnionych od transfuzji, z nawrotem zakrzepicy lub innych poważnych zdarzeń naczyniowych albo uszkodzenia narządów i wykazaniem niemożności wykonania allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych;
- uściślenie kryteriów wyłączenia, w odniesieniu do karmienia piersią;
- doprecyzowanie badań wstępnych, dotyczących wykluczenia ciąży.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił rozwiązanie polegające na wprowadzeniu na rynek leków generycznych zawierających etanerceptu (Enbrel, grupa limitowa 1050.2), rytuksymabu (MabThera, grupa limitowa 1035.0) i trastuzumabu (Herceptin, grupa limitowa 1082.0).

Zgodnie z przedstawionymi wyliczeniami wnioskodawcy, wprowadzenie tych rozwiązań spowoduje uwolnienie środków finansowych, które kompensują wydatki NFZ oszacowane w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Zidentyfikowano 2 rekomendacje kliniczne, dotyczące ocenianej technologii:

- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2015;
- Parker 2011.

Zarówno wytyczne DGHO 2015, jak i publikacja Parker 2011 zawierająca wytyczne ekspertów klinicznych dotyczące leczenia PNH, zalecają terapię ekulizumabem (produkt leczniczy Soliris) szczególnie w klasycznej postaci PNH, jako leczenie długoterminowe, które prowadzi do zmniejszenia objawów i potencjalnych powikłań. W przypadku subklinicznej postaci PNH, w przebiegu której nie odnotowuje się klinicznych i biochemicznych cech hemolizy wewnątrznaczyniowej wytyczne wskazują na brak korzyści odnoszonych z terapii ekulizumabem. W przypadku klonu PNH towarzyszącemu niewydolności szpiku korzyść z leczenia ekulizumabem mogą odnieść chorzy z dużym odsetkiem klonu PNH oraz z klinicznie istotną hemolizą.

Dodatkowo odnaleziono australijskie Wytyczne leczenia napadowej nocnej hemoglobinurii (PNH) w ramach Programu Leków Ratujących Życie (ang. Guidelines for the treatment of Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PNH) through the Life Saving Drugs Program; Australia 2010) oraz angielskie wytyczne PNH National Service, w których u chorych z PNH rekomendowane jest leczenie ekulizumabem .

Odnaleziono 8 rekomendacji refundacyjnych:

- 5 negatywnych:
 - Zorginstituut Nederland 2016 – w rekomendacji wskazano m.in. na zbyt wysokie koszty terapii oraz zbyt niską jakość przedłożonych przez wnioskodawcę analiz ekonomicznych;
 - Scottish Medicines Consortium (SMC) 2016 – w rekomendacji wskazano, że podmiot odpowiedzialny nie dostarczył wystarczająco solidnej analizy ekonomicznej, a dodatkowo, przedstawione uzasadnienie kosztów leczenia w stosunku do korzyści zdrowotnych nie było wystarczające do uzyskania akceptacji SMC;
 - PHARMAC 2013 – komisja odrzuciła wniosek o finansowanie ekulizumabu w PNH, głównie ze względu na zbyt wysoką cenę leku. Jednocześnie, w PHARMAC uznał korzyści kliniczne ekulizumabu oraz zwrócił uwagę na potrzeby pacjentów z PNH. Mimo, że komisja odrzuciła wniosek o finansowanie ekulizumabu, jest ona otwarta na rozważenie przyszłego wniosku o dofinansowanie, jeśli wnioskodawca przedstawi nową propozycję dotyczącą ceny leku;
 - National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) 2013 – ze względu na brak opłacalności terapii ekulizumabem w leczeniu pacjentów z PNH, NCPE nie rekomendowało refundacji produktu leczniczego Soliris we wnioskowanej populacji;

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2010 – komitet nie rekomenduje finansowania ekulizumabu ze środków publicznych przy zaproponowanej przez wnioskodawcę cenie;
- 1 pozytywną z ograniczeniami:
 - All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2009 – w rekomendacji wskazano, że stosowanie ekulizumabu powinno być zindywidualizowane, na podstawie ustalonych wytycznych. Wskazano także, iż Soliris uważa się za lek ultra sierocy. Dodatkowo, AWMSG w okresie trzech lat przeanalizuje dowody w sprawie stosowania ekulizumabu;
- 2 pozytywne:
 - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2010 – początkowo PBAC odroczył wydanie rekomendacji, do czasu uzyskania dalszych danych dotyczących efektywności klinicznej (przeżycia). Jednakże w uzupełniających informacjach w rekomendacji wskazano, że w sierpniu 2010 wnioskodawca przedstawił dodatkowe dane dotyczące przeżycia, które w sposób zadowalający wskazują na wyższą skuteczność ECU w tym zakresie względem BSC; w rekomendacji wskazano warunki finansowania ekulizumabu ramach Programu Leków Ratujących Życie;
 - Haute Autorite de Sante (HAS) 2007 – Komisja rekomenduje wprowadzenie produktu leczniczego Soliris na listę leków zatwierdzonych do stosowania przez szpitale i inne publiczne jednostki we wnioskowanym wskazaniu i dawkach. Dodatkowo, komisja uważa korzyść kliniczną oraz poprawę korzyści klinicznej leku Soliris za istotne w porównaniu ze standardowym leczeniem pacjentów z PNH, z historią przetoczeń.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek jest obecnie refundowany w 26 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych): Austria, Belgia, Chorwacja, Cypr, Czechy, Dania, Estonia, Finlandia, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Islandia, Litwa, Luksemburg, Niemcy, Norwegia, Portugalia, Słowacja, Słowenia, Szwajcaria, Szwecja, Węgry, Wielka Brytania, Włochy. Wnioskowany lek jest finansowany w 7 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*: Estonia, Litwa, Węgry, Chorwacja, Słowacja, Grecja, Portugalia. Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. W żadnym kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 11.08.2016 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.79.2016.5.KKU), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Soliris (ekulizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg (10mg/ml), 1 fiolka o pojemności 30 ml., kod EAN 5909990643776 w ramach programu „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (ICD-10 D59.5)” 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. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 118/2016 z dnia 7 listopada 2016 roku w sprawie oceny leku Soliris (ekulizumab) kod EAN: 5909990643776, w ramach programu lekowego „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (ICD-10 D59.5)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 118/2016 z dnia 7 listopada 2016 roku w sprawie oceny leku Soliris (ekulizumab) kod EAN: 5909990643776, w ramach programu lekowego „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (ICD-10 D59.5)”
2. Raport nr OT.4351.28.2016. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Soliris (ekulizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii” (ICD-10 D59.5). Analiza weryfikacyjna.