

**Ekulizumab (Soliris®)
w leczeniu napadowej nocnej
hemoglobinurii**

**Suplement do wniosku
28 września 2016**

Warszawa 2016

Spis treści

1 Uwaga nr 1	4
2 Uwaga nr 2	9
3 Uwaga nr 3	10
4 Uwaga nr 4	11
5 Uwaga nr 5	12
6 Uwaga nr 6	13
7 Komentarz 1	14

1 Uwaga nr 1

Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§ 5 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia). W związku z tym, analiza ekonomiczna nie spełnia §5 ust. 2 pkt. 3-7 Rozporządzenia.

Uprzejmie informujemy, że analizę ekonomiczną uzupełniono o oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§ 5 ust 2 pkt 2 Rozporządzenia) – oszacowania te przedstawiono w niniejszym suplemencie.

Niemniej, jak podkreślono to w pierwotnie złożonej dokumentacji, standardowa analiza efektywności kosztów, w której użyto miar takich jak koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (koszt/QALY), nie powinna być rozpatrywana jako właściwa analiza dla oceny leków w chorobach ultra-rzadkich, w tym szczególnie w kontekście obowiązującego prognozy efektywności kosztowej ustalonego na poziomie 125 955 PLN. Jak wskazuje Drummond i wsp. (Drummond MF, Wilson DA, Kanavos P, Ubel P, Rovira J. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. *Int J Technol Assess Health Care*. 2007;23(1):36–42.), użycie standardowych prognoz efektywności kosztowej może dyskryminować pacjentów z chorobami ultra-rzadkimi. Ponieważ leki w chorobach ultra-rzadkich są stosowane w mało licznych grupach pacjentów, z definicji, wprowadzenie do użycia komercyjnego tych leków łączy się z wysokimi kosztami zakupu tych leków. Zatem opieranie decyzji o finansowaniu i udostępnieniu pacjentom tych leków na standardowym pomiarze efektywności kosztowej, może prowadzić do zaniedbania populacji chorych z chorobami ultra-rzadkimi, co może nie być w zgodzie z preferencjami społecznymi. Na przykład zgodnie z rezolucją Parlamentu Europejskiego nr 141/2000 (The European Parliament and of The Council of 16 December 1999 http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2000_141/reg_2000_141_en.pdf), pacjenci cierpiący na choroby ultra-rzadkie powinni mieć zapewniony dostęp do opieki tej samej jakości jak inni pacjenci. Stąd prezentowane niżej wyniki kosztowej efektywności powinny być rozpatrywane na tle olbrzymiej przewagi klinicznej zastosowania ekulizumabu w porównaniu do standardowej opieki (np. średni przyrost o 11,9 QALY w analizowanych scenariuszach analizy wrażliwości), przyrost podobny do osiąganego w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego, gdzie według oceny National Institute for Health and Care Excellence został opisany jako “rzadko widziany dla nowych leków” (ang. “rarely seen for a new drug treatment”) (Eculizumab for treating atypical haemolytic uraemic syndrome [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence; 2015. Report No.: HST1.

Dostęp: <http://www.nice.org.uk/guidance/hst1>). Dodatkowo wyniki ekonomiczne powinny być interpretowane przez pryzmat istotności niezaspokojonych potrzeb pacjentów z PNH, umiarkowany wpływ na budżet płatnika związany z refundacją ekulizumabu, a także zgodnie z zasadami etyki mówiącymi o zapewnieniu równego dostępu do leczenia wszystkim pacjentom, niezależnie od rzadkości ich stanu klinicznego (Rezolucja Parlamentu Europejskiego nr 141/2000).

W tabeli poniżej zestawiono współczynniki ICUR oraz przedstawiono oszacowanie cen progowych dla ekulizumabu, przy których jest osiągany współczynnik opłacalności kosztowej na poziomie 125 955 PLN/QALY.

Tabela 1. Wyniki analizy podstawowej i analizy wrażliwości (wartości dyskontowane): współczynniki ICUR, ICER, ceny progowe.

Parametr	Wartość, zakres	Ekulizumab vs BSC			ICUR PLN/QLAY	Cena progowa, PLN
		ΔQALY	ΔLYG	ΔKoszt, PLN		
Analiza podstawowa	analiza podstawowa	10,7	7,8			
Wiek rozpoczęcia leczenia	dolny - 19	13,0	10,3			
	górnny - 59	7,0	4,3			
Mediana przeżycia w ramieniu BSC	dolny - 7,5	11,7	10,3			
	górnny - brak wpływu choroby na przeżycie	10,5	7,4			
Skuteczność ekulizumabu	dolny - +50% zdarzeń/rok	9,6	6,8			
	górnny - 0% zakrzepicy i choroby nerek	12,9	9,9			
Odsetek pacjentów z zakrzepicą w momencie rozpoznania	dolny - 100%	10,9	8,5			
	górnny - 0%	10,6	7,5			
Odsetek przypadków ustąpienia ESRF w grupie leczonej ekulizumabem	dolny - 0%	10,2	7,4			
	górnny - 50%	10,9	8,0			
Wartości użyteczności	dolny - -20%	8,6	7,8			
	górnny - +20%*	12,9	7,8			
Dyskontowanie	A - 0%/0%	21,5	18,4			
	B - 5,0%/5,0%	8,4	5,7			
	C - 0,0%/5,0%	21,5	18,4			

Wartości przedstawione w powyższej tabeli odzwierciedlają inkrementalne (zmianę lub Δ) wyniki stosowania ekulizumabu w porównaniu do BSC.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki (QALY i koszty) związane ze stosowaniem ekulizumabu i BSC, których iloraz różnic daje wartości inkrementalne prezentowane powyżej.

Prosimy o zwrócenie uwagi, że podczas replikacji wyników, zidentyfikowaliśmy nieprawidłowe wartości wykazane w tabeli 41 pierwotnego wniosku dla dwóch scenariuszy. Wartości te zostały korygowane i oznaczone gwiazdką (*) w tabeli poniżej.

Tabela 2. Wyniki analizy podstawowej i analizy wrażliwości: współczynniki ICUR, ICER, ceny progowe.

Parametr	Wartość, zakres	Ekulizumab			BSC		
		QALY	LYG	Koszt, PLN	QALY	LYG	Koszt, PLN
Analiza podstawowa	analiza podstawowa	16,0	18,4	█	5,3	10,6	120 294
Wiek rozpoczęcia leczenia	dolny - 19	18,4	21,3	█	5,4	11,0	126 366
	górnny - 59	11,6	13,4	█	4,6	9,1	98 356
Mediana przeżycia w ramieniu BSC	dolny - 7,5	16,0	18,4	█	4,2	8,1	69 922
	górnny - brak wpływu choroby na przeżycie	16,0	18,4	█	5,4 (*)	11,0 (*)	130 816 (*)
Skuteczność ekulizumabu	dolny - +50% zdarzeń/rok	14,8 (*)	17,3	█	5,3	10,6	120 294
	górnny - 0% zakrzepicy i choroby nerek	18,2	20,5	█	5,3	10,6	120 294
Odsetek pacjentów z zakrzepicą w momencie rozpoznania	dolny - 100%	14,8	17,3	█	3,9	8,8	111 254
	górnny - 0%	16,5	18,9	█	5,9	11,4	124 548
Odsetek przypadków ustąpienia ESRF w grupie leczonej ekulizumabem	dolny - 0%	15,5	17,9	█	5,3	10,6	120 294
	górnny - 50%	16,1	18,6	█	5,3	10,6	120 294
Wartości użyteczności	dolny - -200%	12,8	18,4	█	4,2	10,6	120 294
	górnny - +20%*	19,2	18,4	█	6,3	10,6	120 294
Dyskontowanie	A - 0%/0%	28,6	33,0	█	7,1	14,7	217 349
	B - 5,0%/5,0%	13,2	15,2	█	4,7	9,4	120 294
	C - 0,0%/5,0%	28,6	33,0	█	7,1	14,7	120 294

(*) – wartości poprawne; w pierwotnej wersji wniosku wartości były błędnie raportowane.

2 Uwaga nr 2

Analiza ekonomiczna nie jest przeprowadzana w dwóch wariantach, w tym z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (§ 5. ust. 10 pkt 2).

Należy podkreślić, że wnioskowanie jest finansowanie ekulizumabu w ramach programu lekowego i wydawanie leku chorych bezpłatnie. Ultraradki charakter schorzenia i tym samym leczenia, powoduje, że wydatki z perspektywy chorego (które mogą stanowić indywidualnie istotne obciążenie), mają pomijalnie mały wpływ na wyniki i wnioski analiz ekonomicznych. Stąd przyjęto założenie o braku różnic między perspektywą płatnika, a perspektywą połączoną płatnika i chorego – wyniki przedstawione z perspektywy płatnika, są tożsame z wynikami z perspektywy połączonej.

3 Uwaga nr 3

Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, (...) (§ 5. ust.2 pkt 7). W szczególności występują rozbieżności między arkuszem kalkulacyjnym, a informacjami w analizie ekonomicznej w danych dotyczących rocznych kosztów podania i monitorowania.

Uprzejmie informujemy, że w analizie ekonomicznej koszt monitorowania leczenia ekulizumabem oszacowano na **2 337,60 PLN/rok**, a jednostkowy koszt podania ekulizumabu obliczono na **195,00 PLN/podanie**.

W arkuszu kalkulacyjnym zakładka „Primary I O”:

- w komórce „Q28” jest wpisany roczny koszt monitorowania leczenia,
- w komórce „Q28” jest wpisany koszt jednostkowy podania leku.

Wartości raportowe w analizie ekonomicznej (patrz tabela 19 oraz tabela 21, odpowiednio dla kosztów podania i monitorowania) są zgodne z wpisanymi wartościami w arkuszu kalkulacyjnym.

4 Uwaga nr 4

Analiza wpływu na budżet nie zawiera wskazania dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji (§ 6 ust. 5 Rozporządzenia) - w szczególności brak jest uzasadnienia dla wnioskowanych warunków o utworzenie nowej, odrębnej grypy limitowej.

Na podstawie Art. 15. 2. ustawy refundacyjnej: Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;
- 2) podobnej skuteczności.

Dla wnioskowej technologii nie zachodzi żadne z powyższych przesłanek:

- 1) nie ma refundowanej technologii o tych samych wskazaniach jak ekulizumab;
- 2) nie ma refundowanej technologii o podobnej skuteczności do ekulizumabu;

Nie jest dostępna technologia, która oferuje podobny efekt lub podobny dodatkowy efekt. Tym samym wszystkie aspekty związane z lekiem (substancja czynna, postać, droga podania, itp.) mają istotny wpływ na uzyskiwane korzyści kliniczne – art. 15 ust. 3 pkt 1 jest spełniony.

5 Uwaga nr 5

Analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14 lit. c i art. 26 pkt 2 lit. h-j ustawy o refundacji, nie zawierają danych osobowych autorów analiz (§ 8 pkt. 1-2 Rozporządzenia).

Zwracamy uwagę, że ujawnianie personalnych danych autorów analizy nie jest wymagane ustawą refundacyjną lub rozporządzeniem dotyczącym minimalnych wymagań (§ 8 ust. 2 Rozporządzenia odnosi się do danych źródłowych użytych w analizie, a nie do samej analizy). Informujemy, że raport został przygotowany przez zespoły pracujące dla następujących firm: Alexion, Medicus Economics oraz HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k.

6 Uwaga nr 6

Analiza wpływu na budżet nie zawiera wskazania źródła informacji dla założenia, że chorzy rozpoczynający i przerywający leczenie w danym roku będą stosowali leczenie ekulizumabem średnio przez 6 miesięcy w roku". Przyjęcie takiego założenia nie jest zgodne z zapisami projektu programu lekowego (§ 8 pkt. 2 Rozporządzenia).

Należy podkreślić, że przyjęte założenie nie wynika z zapisów programu lekowego. Jest rozwiązaniem technicznym, które uwzględnia sukcesywne rozpoczynanie leczenia przez chorych w ciągu danego roku. Jednoczesowe rozpoczynanie leczenia przez wszystkich chorych w pierwszym dniu pierwszego miesiącu refundacji, jest założeniem nierealistycznym ze względu na organizacyjne i techniczne uwarunkowania.

Jest to zatem standardowa praktyka, która zakłada, że przeciętny pacjent otrzymuje leczenie tylko za część roku, w którym rozpoczyna terapię lub ją przerywa. W analizie zostało założone, że rozkład prawdopodobieństwa rozpoczęcia i przerywa terapii jest jednostajny, co powoduje, że oczekiwany czasie stosowania ekulizumabu wynosi 6 miesięcy.

7 Komentarz 1

Dodatkowo zwracam się o przekazanie wszelkich niepublikowanych danych i informacji wykorzystanych w analizach, w szczególności publikacji "Assessment of Cost- Effectiveness and Appropriate Use Based on Outcomes Research Dossier for Eculizumab (Soliris®) for the treatment of: Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PNH) for continuation of the position in the NZa policy guideline Weesgeneesmiddelen (Orphan drugs), Final dossier, June 2012", na podstawie której zostały oszacowane użyteczności zdrowia.

Publikacja została dołączona do dokumentacji łącznie z niniejszym uzupełnieniem. Zwracamy uwagę, że dokument ma charakter poufny i nie powinna być udostępniana publicznie.