



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

nr OT.4351.28.2016

Data ukończenia: 27.10.2016 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Alexion Europe SAS)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Alexion Europe SAS w 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. z 2014, poz.782 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 i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Alexion Europe SAS.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014. poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 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 i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy)

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AHS	Alberta Health Services
AKL	analiza kliniczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
bd	brak danych
BSC	najlepsze leczenie objawowe, najlepsza terapia wspomagająca (ang. Best Supportive Care)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CRTH	chemioradioterapia
CHEM	chemioterapia
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
ECOG	skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
EQ-5D	kwestionariusz oceny jakości życia (ang. Euro – Quality of Life Questionnaire)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	The National Comprehensive Cancer Network
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	ang. non-Hodking lymphoma, chłoniaki nieziarnicze
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
WMD	średnia ważona różnic (Weighted Mean Difference)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZN	Zdarzenia niepożądane

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	10
3.1.2.1. Wnioskowane wskazanie	10
3.1.2.2. Opis proponowanego programu lekowego	10
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	11
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	13
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	13
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	15
3.5. Refundowane technologie medyczne	15
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	15
4. Ocena analizy klinicznej	17
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	17
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	17
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	18
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	18
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	19
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	19
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	20
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	20
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	21
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	21
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	24
4.2.2. Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa	24
4.2.3. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	25

4.3.	Komentarz Agencji	26
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	28
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	28
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	28
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	29
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	30
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	30
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	31
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	31
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	32
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	32
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	33
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	33
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	33
5.4.	Komentarz Agencji	34
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	35
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	35
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	35
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	35
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	36
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	37
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	38
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	39
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	39
6.4.	Komentarz Agencji	40
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	41
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	42
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	44
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	47
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	49
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	49
12.	Kluczowe informacje i wnioski	50
13.	Źródła.....	53
14.	Załączniki.....	55

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami:
11.08.2016 r. PLA.4600.79.2016.5.KKU

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:

Soliris (ekulizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg (10mg/ml), 1 fiolka o pojemności 30 ml., kod EAN 5909990643776

- Wnioskowane wskazanie:

Program lekowy „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (ICD-10 D59.5)”

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Lek wydawany bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK X NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet
- analiza racjonalizacyjna

Podmiot odpowiedzialny

Alexion Europe SAS
1-15, avenue Edouard Belin
92500 Rueil-Malmaison
Francja

Wnioskodawca

Alexion Europe SAS
1-15, avenue Edouard Belin
92500 Rueil-Malmaison
Francja

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 11.08.2016 r., znak PLA.4600.79.2016.5.KKU (data wpływu do AOTMiT 11.08.2016 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Soliris (ekulizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg (10mg/ml), 1 fiolka o pojemności 30 ml., kod EAN 5909990643776

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 07.09.2016 r., znak OT.4351.28.2016.ER.5. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień pismem z dnia 07.09.2016 r., znak PLR.4600.3076.2015.8.KWA.

Na prośbę wnioskodawcy, Ministerstwo Zdrowia pismem z dnia 28.09.2016 znak PLR.4600.3076.2015.10.KWA zawiesiło postępowanie refundacyjne. Procedowanie wniosku zostało wznowione zgodnie z pismem z dnia 06.10.2016 znak PLR.4600.3076.2015.11.KWA (data wpływu do AOTMiT 10.10.2016).

Uzupełnienia wymagań minimalnych zostały przekazane Agencji w dniu 10.10.2016 r. pismem Ministra Zdrowia znak PLR.4600.3076.2015.13.KWA z dnia 07.10.2016 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Następujące analizy zostały zweryfikowane przez analityków Agencji:

- Ekulizumab (Soliris) w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii. Analiza kliniczna. Warszawa, październik 2015
- Ekulizumab (Soliris) w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii. Analiza kosztów-konsekwencji. Warszawa, październik 2015.
- Ekulizumab (Soliris) w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, październik 2015
- Eculizumab (Soliris) w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii. Analiza racjonalizacyjna. Warszawa, październik 2015
- Ekulizumab (Soliris) w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii. Suplement do wniosku, 28 września 2016

W ocenie analityków Agencji analizy załączone do wniosku, po uwzględnieniu przekazanych uzupełnień przez wnioskodawcę, spełniały wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, opakowanie, kod EAN	Soliris (ekulizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg (10mg/ml), 1 fiolka o pojemności 30 ml., kod EAN 5909990643776																
Kod ATC	L04AA25																
Substancja czynna	ekulizumab																
Wnioskowane wskazanie	Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii																
Dawkowanie	<p><u>W napadowej nocnej hemoglobinurii (PNH)</u> <u>Dorośli</u> Schemat dawkowania u dorosłych (w wieku ≥ 18 lat) przy PNH obejmuje 4-tygodniową fazę leczenia początkowego, a następnie fazę leczenia podtrzymującego.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Faza leczenia początkowego: dawka 600 mg produktu Soliris, podawana w infuzji dożylną trwającej 25–45 minut, co tydzień przez pierwsze 4 tygodnie. • Faza leczenia podtrzymującego: dawka 900 mg produktu Soliris, podawana w infuzji dożylną trwającej 25–45 minut w piątym tygodniu, a następnie dawka 900 mg podawana w infuzji dożylną trwającej 25–45 minut co 14 ± 2 dni <p><u>Dzieci i młodzież</u> z PNH i z aHUS o masie ciała ≥ 40 kg są leczeni zgodnie z odpowiednimi zaleceniami dotyczącymi dawkowania jak w przypadku pacjentów dorosłych. U dzieci i młodzieży z PNH i z aHUS o masie ciała poniżej 40 kg schemat dawkowania produktu Soliris jest następujący:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Masa ciała</th> <th>Faza leczenia początkowego</th> <th>Faza leczenia podtrzymującego</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Od 30 do ≤ 40 kg</td> <td>600 mg co tydzień $\times 2$</td> <td>900 mg w 3. tygodniu; następnie 900 mg co 2 tygodnie</td> </tr> <tr> <td>Od 20 do ≤ 30 kg</td> <td>600 mg co tydzień $\times 2$</td> <td>600 mg w 3. tygodniu; następnie 600 mg co 2 tygodnie</td> </tr> <tr> <td>Od 10 do ≤ 20 kg</td> <td>600 mg co tydzień $\times 1$</td> <td>300 mg w 2. tygodniu; następnie 300 mg co 2 tygodnie</td> </tr> <tr> <td>Od 5 do ≤ 10 kg</td> <td>300 mg co tydzień $\times 1$</td> <td>300 mg w 2. tygodniu; następnie 300 mg co 3 tygodnie</td> </tr> </tbody> </table> <p>Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu Soliris u pacjentów z PNH o masie ciała poniżej 40 kg. Dawkowanie produktu Soliris u pacjentów z PNH o masie ciała poniżej 40 kg opiera się na dawkowaniu u pacjentów z aHUS o masie ciała poniżej 40 kg.</p>		Masa ciała	Faza leczenia początkowego	Faza leczenia podtrzymującego	Od 30 do ≤ 40 kg	600 mg co tydzień $\times 2$	900 mg w 3. tygodniu; następnie 900 mg co 2 tygodnie	Od 20 do ≤ 30 kg	600 mg co tydzień $\times 2$	600 mg w 3. tygodniu; następnie 600 mg co 2 tygodnie	Od 10 do ≤ 20 kg	600 mg co tydzień $\times 1$	300 mg w 2. tygodniu; następnie 300 mg co 2 tygodnie	Od 5 do ≤ 10 kg	300 mg co tydzień $\times 1$	300 mg w 2. tygodniu; następnie 300 mg co 3 tygodnie
Masa ciała	Faza leczenia początkowego	Faza leczenia podtrzymującego															
Od 30 do ≤ 40 kg	600 mg co tydzień $\times 2$	900 mg w 3. tygodniu; następnie 900 mg co 2 tygodnie															
Od 20 do ≤ 30 kg	600 mg co tydzień $\times 2$	600 mg w 3. tygodniu; następnie 600 mg co 2 tygodnie															
Od 10 do ≤ 20 kg	600 mg co tydzień $\times 1$	300 mg w 2. tygodniu; następnie 300 mg co 2 tygodnie															
Od 5 do ≤ 10 kg	300 mg co tydzień $\times 1$	300 mg w 2. tygodniu; następnie 300 mg co 3 tygodnie															
Droga podania	Nie należy podawać leku w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus). Produkt Soliris należy podawać jedynie w infuzji dożylną (...).																
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Ekulizumab, substancja czynna produktu Soliris, jest inhibitorem końcowej fazy aktywacji dopełniacza, który w sposób swoisty i z wysokim powinowactwem wiąże się z białkiem C5 dopełniacza, hamując w ten sposób jego rozkład na C5a i C5b i zapobiegając wytwarzaniu końcowego kompleksu dopełniacza C5b-9. Ekulizumab nie wpływa na wcześniejsze etapy aktywacji dopełniacza, które mają zasadnicze znaczenie dla opsonizacji drobnoustrojów i usuwania kompleksów immunologicznych.																

Źródło: ChPL Soliris

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Soliris, oprócz wnioskowanego wskazania, jest zarejestrowany także w leczeniu pacjentów dorosłych i dzieci z „atypowym zespołem hemolityczno–mocznicowym (aHUS, ang. atypical hemolytic uremic syndrome)”.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (nr EU/1/07/393/001) zostało wydane 20.06.2007r. (data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.06.2012 r.) w ramach procedury centralnej.

Dnia 17 października 2003 r. Komisja Europejska przyznała status leku sierocego (oznaczenie: EU/3/03/166) dla ekulizumabu w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii¹.

Podmiot odpowiedzialny zobligowany jest do przedłożenia okresowego raportu o bezpieczeństwie stosowania. Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Soliris (data aktualizacji: 12.07.2016)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Soliris (ekulizumab) nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 2. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Brak

3.1.2.1. Wnioskowane wskazanie

Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii.

3.1.2.2. Opis proponowanego programu lekowego

Poniżej przedstawiono wybrane elementy uzgodnionego programu lekowego „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (ICD-10 D59.5)”.

¹ <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o166.htm> (data dostępu: 19.10.2016); Status leku sierocego dla produktu leczniczego Soliris został przyznany w obu zarejestrowanych wskazaniach.

Tabela 3. Wybrane elementy wnioskowanego programu lekowego

Element	Opis
1. Kryteria kwalifikacji	<p>Zdiagnozowana nocna napadowa hemoglobinuria z obecnością klonu NNH >1% oznaczonego w badaniu cytometrii przepływowej i co najmniej jeden z poniższych:</p> <p>1) objawy hemolizy związane z NNH oraz (łącznie):</p> <ul style="list-style-type: none"> a) aktywnością dehydrogenazy mleczanowej (LDH) $\geq 1,5$ przekraczająca górną granicę normy (GGN) b) co najmniej jedno z powikłań związanych z hemolizą: <ul style="list-style-type: none"> – niewydolność nerek, – nadciśnienie płucne, – znaczne zmęczenie ocenione wg FACIT upośledzające codzienną aktywność; <p>2) zakrzepica lub poważne zdarzenie naczyniowe w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) zakrzepowe zapalenie żył głębokich/zakrzepica żył głębokich, b) zator tętnicy płucnej, c) zdarzenia mózgowo-naczyniowe, d) amputacja, e) zawał mięśnia sercowego, f) napad przemijającego niedokrwienia, g) niestabilna dławica piersiowa, h) zakrzepica żyły nerkowej, i) zakrzepica żył kręzkowych, j) zakrzepica żyły wrotnej, k) zgorzeł, l) ostre zamknięcia naczyń obwodowych. <p>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;</p> <p>4) wykonywanie obowiązkowego szczepienia przeciw meningokokom, w przypadku konieczności wdrożenia leczenia przed upływem 2 tygodni po wykonaniu szczepienia przeciw meningokokom – profilaktyka antybiotykowa.</p>
2. Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu na podstawie kryteriów wyłączenia.
3. Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> 1) ciąża – jeśli dalsze leczenie nie jest bezwzględnie konieczne, 2) karmienie piersią, 3) wystąpienie ciężkich działań niepożądanych związanych z lekiem, 4) nadwrażliwość na ekulizumab, białka mysie lub substancje pomocnicze, 5) niestosowanie się pacjenta do zaleceń lekarskich, 6) wycofanie przez pacjenta zgody na leczenie.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (jak wspomniano wcześniej, lek Soliris wskazany jest także w leczeniu dorosłych i dzieci z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym – aHUS). Wskazanie przedstawione w przedmiotowym wniosku refundacyjnym jest zgodne także ze wskazaniem ocenianym w ramach przedłożonych przez wnioskodawcę analiz.

Ze względu na precyzyjnie określone kryteria kwalifikacji pacjentów do leczenia oraz konieczność monitorowania leczenia, w opinii analityków Agencji wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej, tj. lek stosowany w ramach programu lekowego, jest uzasadniona. Wnioskowany poziom odpłatności – bezpłatnie, jest zgodny z wybraną kategorią refundacyjną.

Na podstawie art. 15 Ustawy o refundacji należy stwierdzić, że leku Soliris nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych, ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu. W opinii analityków Agencji wnioskowanie o utworzenie nowej grupy limitowej jest zasadne.

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu podziału ryzyka.

Źródło: MZ 19082016, wniosek refundacyjny

3.2. Problem zdrowotny

Definicja i etiopatogeneza

Nocna napadowa hemoglobinuria (PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria) to nabyta choroba klonalna krwiotwórczej komórki macierzystej (HSC, hematopoietic stem cell) wywołana mutacją somatyczną genu PIG-A (phosphatidylinositol glycan class A) zlokalizowanego na chromosomie X. [Spsychalska 2013]

(...) Objawia się między innymi ciężką i przewlekłą hemolizą krwinek czerwonych chorego. Gen PIG-A koduje jeden z enzymów odpowiedzialnych za syntezę kotwicy glikozylfosfatydylowej (GPI, glycosylphosphatidylinositol) w błonie komórkowej. Skutkiem nieobecności lub niewłaściwej budowy kotwicy GPI jest brak lub niedobór wielu białek powierzchniowych, w tym CD55 (DAF, decay accelerating factor) i CD59 (MIRL, 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. [Wróbel 2011]

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. [Spsychalska 2013]

Uwzględniając objawy kliniczne i wielkość klonu z defektem, obecnie wyróżnia się trzy postaci PNH, tj. klasyczną PNH, klon PNH towarzyszący niewydolności szpiku oraz subkliniczną postać PNH. Podstawą nowoczesnej, diagnostyki PNH jest technika cytofluorometrii przepływowej z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych, a także odczytnika FLAER.

[Spsychalska 2013]

Epidemiologia

Nocna napadowa hemoglobinuria (PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria) jest rzadko występującą, ale ciężką i zagrażającą życiu chorobą. PNH rozpoznaje się w każdym wieku, choć najczęściej u młodych osób. Występowanie choroby szacuje się na ok. 1,3/1 000 000/rok. [Wróbel 2011, Spsychalska 2013]

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. Biorąc pod uwagę wielkość populacji Polski równą 38,8 mln, 105 pacjentów zdiagnozowanych w ciągu 15 lat daje zapadalność na poziomie 0,017 na 100 000 osób/rok. [Żupańska 2012]

Leczenie

Leczenie chorego na PNH wymaga indywidualnego podejścia. Manifestacje kliniczne są różnorodne i dotyczą jednocześnie wielu narządów, co wymusza współpracę lekarzy kilku specjalności. Wprowadzenie do leczenia przeciwciała monoklonalnego, które wiąże fragment C5 komplementu, w znacznym stopniu zapobiega kaskadzie objawów chorobowych wynikających z hemolizy wewnątrznaczyniowej, w tym zagrażających życiu — zakrzepicy i niewydolności nerek. Istnieje perspektywa wprowadzenia do terapii innych przeciwciał hamujących hemolizę zarówno wewnątrz-, jak i zewnątrznaczyniową. Te sposoby leczenia są jednak bardzo drogie i nie prowadzą do wyleczenia choroby, a jedyną, jak dotąd, metodą dającą szansę na całkowite wyleczenie jest HSCT.

Leczenie niedokrwistości: Przed rozpoczęciem terapii konieczne jest przeprowadzenie badań diagnostycznych w celu określenia stopnia niedokrwistości i jej przyczyn, tj. tego, czy dominuje hemoliza czy zaburzona erytropoeza w szpiku. Pacjenci z klonem komórek PNH wynoszącym 10% i więcej zazwyczaj wymagają objawowego leczenia niedokrwistości hemolitycznej. Stosuje się suplementację kwasem foliowym i witaminą B12, a w razie konieczności również preparatami żelaza. Szczególnie chorzy z objawami hemoglobinurii i/lub hemosyderynury są narażeni na niedobory żelaza. (...) Wykazano korzyści z podawania prednizonu pacjentom z przełomem hemolitycznym. Nie zaleca się jednak długoterminowego leczenia steroidami przewlekłej niedokrwistości hemolitycznej. Dobre wyniki w kontrolowaniu przewlekłej hemolizy uzyskiwano w przypadku zastosowania małych dawek androgenów. U pacjentów z objawami ciężkiej niedokrwistości zaleca się transfuzje kkc. Przetaczanie kkc obniża aktywność erythropoetyczną szpiku. W przypadku niedokrwistości w wyniku niewydolności szpiku częste transfuzje mogą być przyczyną wtórnej hemochromatozy.

We wszystkich pracach, w których są omawiane aspekty kliniczne PNH, podkreśla się, że wprowadzenie ekulizumabu ma ważne znaczenie w rozszerzeniu możliwości leczenia tej choroby. (...) Wykazano, że terapia znosi hemolizę wewnątrznaczyniową (normalizacja aktywności LDH), stabilizuje stężenie Hb, ogranicza lub

całkowicie eliminuje potrzebę przetoczeń kkc, ale także redukuje nadciśnienie płucne oraz ryzyko zakrzepów, a ponadto zapobiega niewydolności nerek i bólom brzucha. Lek jest więc efektywny w ograniczaniu objawów klasycznej postaci PNH i u większości pacjentów znacząco poprawia jakość ich życia. (...) W badaniach nad skutecznością terapii ekulizumabem wykazano, że podawanie leku nie zabezpiecza pacjentów przed hemolizą zewnątrzkrwiniową (...)

Niedokrwistość u chorych na PNH może również wynikać z niewydolności szpiku (np. w AA i MDS). W takich przypadkach podawanie ekulizumabu nie jest skuteczną metodą leczenia. Należy wówczas rozważyć podawanie androgenów, a także erytropoetyny, gdy jej stężenie jest nieadekwatnie niskie do stopnia niedokrwistości. Chorzy powinni być ściśle monitorowani, ponieważ erytropoetyna może nasilić hemolizę poprzez zwiększenie produkcji erytrocytów z defektem PNH.

Leczenie i zapobieganie zaburzeniom zakrzepowym: Zaburzenia zakrzepowe są najczęstszą przyczyną zgonów w wyniku PNH. (...) U pacjentów z zakrzepicą lub po epizodzie zakrzepowym, a także u osób obciążonych wysokim ryzykiem zakrzepicy (> 50% granulocytów GPI-) do leczenia powinno się profilaktycznie włączyć antykoagulanty. Podawanie warfaryny obniża ryzyko zakrzepów, ale może być przyczyną silnego krwawienia. Ponadto trombocytopenia może być przeciwwskazaniem do stosowania antykoagulantów. W takich przypadkach zaleca się przetaczanie koncentratów krwinek płytkowych — najskuteczniejsze jest jednak podawanie ekulizumabu lub HSCT, które jednak wiąże się z ryzykiem powikłań i zgonu.

[Spsychalska 2013]

Rokowanie

Pomimo stosowania leczenia wspomagającego, w tym przetoczeń i leków przeciwzakrzepowych, PNH wiąże się ze znaczną ok.35% umieralnością w ciągu 5 lat od diagnozy. [Hillmen 1995]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Poniżej przedstawiono opinie ekspertów klinicznych odnośnie oszacowania wielkości populacji docelowej:

- Prof. dr hab. Jerzy Kowalczyk – Konsultant Krajowy w dziedzinie Onkologii i Hematologii Dziecięcej

”Do 10 pacjentów poniżej 18 r.ż. Nie potrafię podać liczb odnoszących się do pacjentów powyżej 18 r.ż.”.

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej, oszacowanie wielkości populacji spełniającej kryteria włączenia do programu: „3-4 rocznie pon. 18 r.ż.”.

- Prof. dr hab. n med. Dariusz Wołowicz Konsultant Krajowy w dziedzinie Hematologii

Pacjenci z PNH ogółem – „ok. 50 osób (oszacowanie własne); pacjenci z PNH spełniający kryteria kwalifikacji do programu lekowego – „ok. 20 osób (oszacowanie własne)”.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Poniżej przedstawiono interwencje rekomendowane do stosowania w rozważanym wskazaniu na podstawie odnalezionych wytycznych klinicznych (data wyszukiwania: 26.08.2016 r.).

Tabela 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok Kraj / region	Rekomendowane interwencje
DGHO 2015 Niemcy	<ul style="list-style-type: none"> • Ogólne zalecenia w leczeniu PNH wskazują na: <ul style="list-style-type: none"> – transfuzję krwi (erytrocytów); – podawanie kwasu foliowego, witaminy B12, oraz w przypadku niedoborów, doustną suplementację żelaza (wspomagająco w produkcji czerwonych krwinek z powodu wzmożonej, kompensacyjnej erytropoezy w szpiku kostnym) – wczesną antybiotykoterapię w przypadku występowania zakażeń bakteryjnych; – zapewnienie właściwego nawodnienia podczas przeomu hemolitycznego. • Steroidy: leczenie empiryczne (bez badań randomizowanych); krótkotrwałe leczenie (np. prednizon w dawce 1-2 mg/kg masy ciała, podawany przez 7 dni) może mieć korzystny wpływ na czas trwania i ciężkość zaostrzeń hemolitycznych; stałe leczenie steroidami nie jest zalecane. • Leki przeciwzakrzepowe (możliwe do zastosowania: kumaryny i heparyny): dożywotnia wtórna profilaktyka

Organizacja, rok Kraj / region	Rekomendowane interwencje
	<p>przeciwzakrzepowa - pomimo efektywnego leczenia przeciwzakrzepowego, istnieje ryzyko ponownego wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych, co u większości pacjentów stanowi wskazanie do zastosowania ekulizumabu; profilaktyka przeciwzakrzepowa powinna być stosowana szczególnie u pacjentów, u których występuje zwiększona aktywność choroby (np. w przebiegu infekcji), lub po przebytych leczeniu zakrzepicy o nietypowej lokalizacji, jak zespół Budda-Chiariego, a także u pacjentów, u których ekulizumab nie jest stosowany. U pacjentów o ograniczonej mobilności lub unieruchomionych przez dłuższy czas, mimo efektywnej profilaktyki przeciwzakrzepowej, konieczne jest włączenie ekulizumabu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie immunosupresyjne: niezalecane jako samodzielne leczenie oraz w skojarzeniu z ekulizumabem; • Ekulizumab: wskazany w leczeniu objawowych pacjentów z PNH, szczególnie w przypadku hemolizy wymagającej przetoczeń, będącej rezultatem wcześniejszych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, niewydolności nerek, skrajnie ciężkich bólów brzucha lub innych poważnych objawów związanych z PNH. Leczenie ekulizumabem wskazywane jest jako leczenie długoterminowe, które prowadzi do zmniejszenia objawów i potencjalnych powikłań, • Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych: stanowi potencjalną opcję leczenia; wytyczne podkreślają wysokie ryzyko wiążące się z przeszczepem komórek macierzystych; wskazaniem do przeszczepu allogenicznego komórek macierzystych jest wystąpienie ciężkiej anemii aplastycznej. Wystąpienie powikłań, takich jak niewydolność szpiku kostnego z powodu ciężkiej anemii aplastycznej, MDS, lub przebiecie ostrej białaczki, jak również nawracających powikłań zakrzepowo-zatorowych, pomimo wdrożenia profilaktyki przeciwzakrzepowej lub leczenia ekulizumabem, może stanowić potencjalne wskazanie do wykonania przeszczepu.
Parker 2011	<p><u>Klasyczna postać PNH</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zalecane leczenie ekulizumabem; • W przypadku niedostatecznej odpowiedzi na leczenie ekulizumabem, zalecane jest wykonanie allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych, leczenie BSC oraz dodatkowo u pacjentów z klinicznie istotną hemolizą pozanaczyniową należy rozważyć steroidoterapię oraz splenektomię; <p><u>Subkliniczna postać PNH</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak określonej terapii w leczeniu PNH, należy skupić się na towarzyszących zespołach niewydolności szpiku (ang. BMF, bone marrow failure) (niektóre badania wskazują na pozytywne wyniki leczenia immunosupresyjnego); <p><u>Klon PNH towarzyszący niewydolności szpiku</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy skupić się na zespołach niewydolności szpiku (ang. BMF, bone marrow failure); w większości przypadków leczenie immunosupresyjne nie wpływa na wielkość klonu PNH; allogeniczny przeszczep komórek macierzystych eliminuje klon PNH; • Chorzy z dużym odsetkiem klonu PNH oraz istotną klinicznie hemolizą mogą odnieść korzyści z leczenia ekulizumabem.

Zarówno wytyczne Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, 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)² oraz angielskie wytyczne PNH National Service w których u chorych z PNH rekomendowane jest leczenie ekulizumabem³.

Natomiast zgodnie z opinią Prof. dr. hab. n. med. Dariusza Wołowca, Konsultanta Krajowego w dziedzinie Hematologii, „Nie opracowano wytycznych mogących mieć zastosowanie w warunkach polskich”.

² [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/lsdp-info/\\$File/pnh-290115.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/lsdp-info/$File/pnh-290115.pdf) (data dostępu: 19.10.2016)

³ <http://www.pnhleeds.co.uk/professionals/eculizumab-administration-guidelines/> (data dostępu: 19.10.2016)

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W tabeli poniżej przedstawiono opinie ekspertów klinicznych, które zostały dopuszczone przez Prezesa Agencji do wykorzystania w analizie weryfikacyjnej.

Tabela 5. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Wskazywane technologie
<p>Prof. dr hab. Jerzy Kowalczyk KK w dziedzinie Onkologii i Hematologii Dziecięcej</p>	<p>Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu „U dzieci – transplantacja komórek krwiotwórczych od zgodnego dawcy. Leczenie przetoczeniami preparatów krwi, leczenie p/zakrzepowe”.</p> <p>Technologie medyczne, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię „Leczenie przetoczeniami preparatów krwi, leczenie przeciwzakrzepowe”.</p> <p>Najtańsze technologie medyczne stosowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu „Leczenie uzupełniające, przetoczenia preparatów krwi, leczenie przeciwzakrzepowe”.</p> <p>Technologie medyczne uważane za najskuteczniejsze we wnioskowanym wskazaniu „Dla pacjentów poniżej 18 r.ż.: Przeszczepienie komórek krwiotwórczych od zgodnego dawcy (EBMT Manual, 2012)”</p> <p>Technologie medyczne zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce „Dla pacjentów poniżej 18 r.ż.: Przeszczepienie komórek krwiotwórczych od zgodnego dawcy (EBMT Manual, 2012)”.</p>
<p>Prof. dr hab. n med. Dariusz Wołowicz KK w dziedzinie Hematologii</p>	<p>Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu „Przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, androgeny, niekiedy kortykoidy, leczenie objawowe, leczenie powikłań, allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych”.</p> <p>Technologie medyczne, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię „Istotne zmniejszenie zapotrzebowania na przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych, inne postępowanie objawowe i leki stosowane w leczeniu powikłań. Możliwość stosowania wnioskowanej technologii prawdopodobnie zmniejszy potrzebę wykonywania allogenicznych przeszczepień komórek krwiotwórczych (Peffault de Latour R. i wsp. Allogeneic stem transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Haematologica 2012; 97: 1666-1673)”.</p> <p>Najtańsze technologie medyczne stosowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu „Leczenie objawowe i leczenie powikłań”.</p> <p>Technologie medyczne uważane za najskuteczniejsze we wnioskowanym wskazaniu „Najskuteczniejsze jest alloprzeszczepienie komórek krwiotwórczych”.</p> <p>Technologie medyczne zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce „Nie opracowano wytycznych mogących mieć zastosowanie w warunkach polskich”.</p>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu leków refundowanych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 79) wnioskowana technologia medyczna nie jest obecnie refundowana ze środków publicznych. W analizowanym wskazaniu nie jest także refundowana żadna inna substancja czynna.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 6. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Placebo</p>	<p>„Ze względu na brak odpowiednich komparatorów dla leczenia PNH, za właściwy komparator dla ekulizumabu uznano brak aktywnego leczenia (placebo), obydwie terapie dodano do leczenia wspomagającego.”</p>	<p>Wybór zasadny. Komentarz pod tabelą.</p>

Uwagi analityków Agencji

Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka. Jest to sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami:

- najczęściej stosowaną;
- najtańszą;
- najskuteczniejszą;
- zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Ze względu na brak odpowiednich komparatorów dla farmakologicznego leczenia PNH, za właściwy komparator dla ekulizumabu w analizie wnioskodawcy uznano brak aktywnego leczenia (placebo). Zarówno do ECU jak i PLC dodano leczenie wspomagające (BSC obejmuje min. podawanie steroidów, leków przeciwzakrzepowych, leczenie immunosupresyjne, transfuzję krwi, opioidy, a także suplementację wit. B12, żelaza, kwasu foliowego). Wybór wnioskodawcy w opinii analityków Agencji jest zasady.

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.

Dodatkowo, zgodnie z niemieckimi wytycznymi DGHO z 2015 dotyczącymi leczenia PNH, wskazaniem do przeszczepu allogenicznego komórek macierzystych jest wystąpienie ciężkiej anemii aplastycznej lub przebiecie 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. Wytyczne te wskazują na wysokie ryzyko wiążące się z przeszczepem komórek macierzystych.

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

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

W AKL wnioskodawcy przedstawiono przegląd, którego celem było odnalezienie prospektywnych badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ekulizumabu (w przypadku badań z grupą kontrolną porównanie względem placebo). Poniżej przedstawiono kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 7. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli i dzieci z PNH (zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem).	Kobiety w ciąży	Zgodne z wnioskiem. Uwaga pod tabelą.
Interwencja	Ekulizumab podawany w 25-45 minutowej infuzji dożylniej w dawce 600 mg co tydzień przez pierwsze 4 tygodnie (leczenie początkowe), 900 mg w 5 tygodniu, a następnie 900 mg co 14 ± 2 dni (leczenie podtrzymujące), zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL.	–	Zgodne z wnioskiem.
Komparator	Placebo	–	Uwaga pod tabelą.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> hemoliza, przeżycie całkowite, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, poziom hemoglobiny, konieczność przetoczeń, jakość życia, stadium przewlekłej choroby nerek, liczba komórek krwi PNH, hemoglobinuria, przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności, zdarzenia niepożądane. 	badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia	Brak uwag.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> opracowania wtórne: metaanalizy, przeglądy systematyczne i raporty HTA z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo ekulizumabu w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii; badania pierwotne: randomizowane kontrolowane badania kliniczne (RCT), prospektywne badania obserwacyjne z/bez grupy kontrolnej, rejestry. 	badania retrospektywne, serie przypadków, opisy przypadków i opinie ekspertów	Brak uwag.
Inne kryteria	Publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	abstrakty konferencyjne, poglądowy i przeglądowy charakter publikacji, publikacje w językach innych niż angielski, polski, niemiecki i francuski	Brak uwag.

Uwagi analityków Agencji

W kryteriach przyjętych przez wnioskodawcę wskazano na wykluczenie populacji obejmującej kobiety w ciąży. ChPL dla leku Soliris wskazuje, iż „nie jest zalecane stosowanie leku Soliris w czasie ciąży”, natomiast dalej wskazano, iż lek „można podawać kobietom w ciąży wyłącznie wtedy, gdy jest to konieczne”. Dodatkowo zapisy

uzgodnionego programu lekowego wymagają „zgody na świadoma kontrolę urodzeń” oraz przewidują wyłączenie pacjentek z programu lekowego w przypadku ciąży „jeśli dalsze leczenie nie jest bezwzględnie konieczne”. Ostatecznie w związku z zapisami programu lekowego, stosowanie ekulizumabu u kobiet w ciąży jest dopuszczalne, dlatego uwzględnienie ciąży przez wnioskodawcę w kryteriach wykluczenia jest w opinii analityków Agencji niezasadne.

Wnioskodawca wskazał jako komparator placebo, co należy rozumieć jako placebo + BSC (które obejmuje podawanie steroidów, leków przeciwzakrzepowych, leczenie immunosupresyjne, transfuzję krwi, a także suplementację wit. B12, żelaza, kwasu foliowego).

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań dotyczących wnioskowanej technologii, dokonano przeszukania w bazach Medline, Embase, Cochrane Library oraz CRD. Jako datę ostatniego wyszukiwania wskazano 27.08.2015 r. Zastosowano hasła zawierające terminy odnoszące się do ocenianej interwencji oraz jednostki chorobowej (pominięto dla wyszukiwania w CRD).

W opinii analityków zastosowane przez wnioskodawcę hasła są poprawne, na uwagę jednak zasługuje dość odległa data przeprowadzenia wyszukiwania (około rok od oceny analiz wnioskodawcy przez Agencję). Wprawdzie wnioskodawca wskazuje na przeprowadzenie aktualizacji wyszukiwania dnia 27.10.2015 r. jednak w analizach wnioskodawcy nie przedstawiono wyników tej aktualizacji (zastosowanych zapytań oraz liczby rekordów uzyskanej w każdej z przeszukiwanych baz).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase i Cochrane Library, z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji oraz wskazania. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 26.08.2016 r. W ich wyniku analitycy Agencji odnaleźli publikację Kelly 2015, zawierającą wyniki dotyczące stosowania ekulizumabu u kobiet w ciąży. Ze względu na fakt, iż wnioskodawca wskazał w kryteriach wykluczenia „kobiety w ciąży” publikacja ta nie spełnia kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez wnioskodawcę.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W zakresie badań pierwotnych wnioskodawca do przeglądu włączył 1 badanie RCT TRIUMPH porównujące ekulizumab względem placebo oraz 6 prospektywnych badań bez grupy kontrolnej (PILOT, SHEPHERD, EXTENSION, AEGIS, Kim 2010, Reiss 2014).

Do badania TRIUMPH w drodze randomizacji (1:1) włączono 87 pacjentów, którym w grupie badanej podawano ekulizumab, natomiast w grupie kontrolnej placebo. Jednoczesne podawanie erytropoetyny, leków immunosupresyjnych, kortykosteroidów, kumaryn, drobnocząsteczkowych heparyn, suplementów żelaza oraz kwasu foliowego było dozwolone przy zachowaniu stałych dawek przed i w trakcie badania. Pacjenci stosowali głównie leki przeciwzakrzepowe (kumaryny lub heparyny) oraz kortykosteroidy lub steroidy androgeniczne, natomiast erytropoetyna i cyklosporyna były stosowane rzadko (5 pacjentów w badaniu). Wszyscy pacjenci byli szczepieni przeciwko *Neisseria meningitidis* szczepionkami zatwierdzonymi w danym regionie.

Autorzy badania wskazują, że pomiędzy badanymi grupami nie było istotnych różnic w zakresie parametrów początkowych (charakterystyk pacjentów), jednakże ze względu na niewielką liczebność badania (87 osób) pomiędzy badanymi grupami występowały różnice, tj. czas trwania choroby (mediana 9,2 vs 4,3 lat), stosowanie leków przeciwzakrzepowych (kumaryny lub heparyny) (25 vs 49%), czy występowanie w wywiadzie anemii anaplastycznej (27 vs 14%). Różnice dotyczyły również odsetka płci oraz wieku pacjentów.

Szczegółowy opis badań bez grupy kontrolnej znajduje się w analizach wnioskodawcy.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 8. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>TRIUMPH (Hillmen 2006)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Alexion Pharmaceuticals</p>	<p>Badanie kliniczne z randomizacją (RCT), podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe.</p> <p><u>Porównywane interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ekulizumab (N=43) • Placebo (N=44) <p><u>Dawkowanie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie początkowe (4 tyg.) – co tydzień (± 2 dni) 600 mg ekulizumabu lub placebo w infuzji dożylniej, • 5. tydzień (± 2 dni) 900 mg ekulizumabu lub placebo w infuzji dożylniej, • Leczenie podtrzymujące (do 26 tyg.) – co 2 tyg. (± 2 dni) 900 mg ekulizumabu lub placebo w infuzji dożylniej. <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 tyg. fazy „skrining” • do 13 tyg. obserwacji • 26 tyg. fazy leczenia 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci ≥ 18 r.ż., którzy otrzymali co najmniej 4 przetoczenia w czasie ostatnich 12 miesięcy • odsetek erytrocytów PNH typu III $\geq 10\%$, liczba płytek krwi wynosząca $\geq 100\ 000$ na mm^3 i poziom LDH $\geq 1,5 \times \text{GGN}$ • przetoczenie podane pacjentowi z poziomem Hb ≤ 9 g/dl z objawami lub ≤ 7 g/dl z lub bez objawów kwalifikowało pacjenta do badania (transfuzja kwalifikująca) <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci otrzymujący przetoczenia ze średnim poziomem hemoglobiny powyżej 10,5 g/dl przed przetoczeniem w czasie ostatnich 12 miesięcy przed włączeniem do badania • pacjenci, którzy nie wymagali przetoczenia podczas obserwacji (do 13 tygodni) • pacjenci, którzy otrzymali inny badany lek w ciągu 30 dni przed pierwszą wizytą • pacjenci z niedoborem dopełniacza, aktywnym zakażeniem bakteryjnym lub chorobą meningokokową oraz pacjenci po przeszczepie szp ku kostnego 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • stabilizacja poziomu hemoglobiny, (wartość hemoglobiny utrzymana powyżej poziomu, przy którym podano transfuzję kwalifikującą, przy braku transfuzji w okresie leczenia) • liczba jednostek koncentratu czerwonych krwinek przetoczonych podczas okresu leczenia <p><u>Drugorzędowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • brak konieczności przeprowadzenia przetoczeń • hemoliza (określona jako AUC_{10-26} dehydrogenazy mleczanowej) • poziom zmęczenia (FACIT-Fatigue) od wartości wyjściowych do 26 tyg. <p><u>Pozostałe (ang. exploratory)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena jakości życia przy pomocy EORTC QLQ-C30 • zmiana poziomu dehydrogenazy mleczanowej ($t_0 \rightarrow t_{26}$) • występowanie zakrzepicy • czas do pierwszego przetoczenia w okresie leczenia • odsetek komórek krwi PNH typu III • farmakokinetyka, farmakodynamika oraz immunogenność ekulizumabu <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane*

* zdarzenia niepożądane (17 wizyt), wyniki badań laboratoryjnych (9 wizyt), wyniki elektrokardiografii (3 wizyty)

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badanie TRIUMPH włączone do AKL porównujące ECU oraz PLC zostało opisane jako randomizowana próba kliniczna. Wnioskodawca ocenił badanie na 4/5 punktów w skali Jadad. Odjęcie punktów wynikało z braku opisu metody zaślepienia. W publikacji opisano metodę randomizacji (randomizacja centralna za pomocą IVRS – interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej) oraz wskazano informacje o utracie pacjentów z badania. W badaniu testowano hipotezę superiority. Wyniki przedstawiono dla populacji ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci).

W opinii analityków Agencji ocena jakości badania przez wnioskodawcę jest niewłaściwa. Wnioskodawca wykonał ocenę jakości badania na podstawie włączonych do przeglądu publikacji i na podstawie zawartych tam informacji wynik 4/5 można uznać za uzasadniony. Analitycy Agencji uwzględnili jednak również informacje zawarte w dokumentach wydanych przez EMA, w których opisano metody zaślepienia („The double-blind was maintained by using identical study drug kits and labels for eculizumab and placebo” EMA 2007). Na tej podstawie w opinii analityków Agencji ocena w skali Jadad powinna wynosić 5/5 punktów.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy

- „Pomimo, że jakość badania TRIUMPH oceniono na 4 punkty w skali Jadad (nie przedstawiono danych na temat metody zaślepienia), jakość prospektywnych badań niekontrolowanych była bardzo niska.”
- „Z powodu niskiej częstości występowania PNH, badania prowadzono w małych populacjach poniżej 100 pacjentów. Z kolei badanie EXTENSION obejmowało 195 pacjentów, co ograniczyło ryzyko wystąpienia błędu losowego.”
- „W badaniu TRIUMPH nie przedstawiono hipotezy – domyślnie przyjęto hipotezę superiority ze względu na grupę kontrolną - placebo.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji

Jedynym odnalezionym przez wnioskodawcę badaniem RCT (TRIUMPH) było 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. Oparcie wyników badania jedynie na surogatowych punktach końcowych jest znaczącym ograniczeniem badania i wpływa na obniżenie jakości uzyskanych efektów klinicznych.

Do dodatkowych ograniczeń badania (również związanych z małą liczebnością badania) można zaliczyć różnice w zakresie charakterystyk początkowych pacjentów w obydwu grupach (w szczególności w zakresie czasu trwania choroby, częstości występowania anemii anaplastycznej oraz odsetka pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe).

W zakresie charakterystyki populacji pacjentów kwalifikujących się do badania TRIUMPH, należy podkreślić, iż w badaniu mogli uczestniczyć jedynie dorośli pacjenci, natomiast dzieci były wykluczone 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).

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Wyniki włączonych do AKL badań zostały przedstawione w formie tabelarycznej oraz opisowej. Porównując analizowane technologie (ECU vs PLC) autorzy analiz wnioskodawcy prezentowali wyniki dla zmiennych dychotomicznych w formie ryzyka względnego (RR) i różnicy ryzyk (RD). W przypadkach gdy parametr RD był istotny statystycznie wnioskodawca dodatkowo obliczał parametr NNT.

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy

- „Kryteria włączenia spełniło tylko 1 badanie RCT sponsorowane przez producenta leku oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ekulizumabu w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii. W związku z tym, dodatkowo włączono prospektywne badania niekontrolowane w celu uzupełnienia wyników badania RCT.”
- „Na podstawie badania RCT przeprowadzono analizę ilościową, natomiast dla pozostałych danych przeprowadzono jedynie analizę jakościową ze względu na brak grupy kontrolnej.”
- „Obserwowano heterogeniczność między badaniami pod względem charakterystyki wyjściowej pacjentów oraz metodyki badań, np. czas obserwacji, dodatkowe leki stosowane w czasie badania, raportowane punkty końcowe były różne pomiędzy badaniami.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji

Do analizy wnioskodawcy włączono tylko jedno badanie z randomizacją (TRIUMPH). W ramach wyszukiwania własnego analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań z randomizacją, które powinny zostać włączone przez wnioskodawcę, w związku z czym należy uznać, iż wnioskodawca uwzględnił na dzień złożenia wniosku wszystkie dostępne badania (z randomizacją). Wobec braku innych badań z grupą kontrolną wnioskodawca nie przeprowadził syntezy ilościowej co można uznać za uzasadnione.

Pomimo powyższego należy podkreślić, iż wyniki jednego badania z randomizacją są poparte przedstawieniem przez wnioskodawcę wyników kilku badań jednoramiennych. Należy podkreślić, iż w związku z ograniczoną liczebnością pacjentów we wnioskowanym wskazaniu (choroba rzadka) możliwości przeprowadzenia kilku dużych badań RCT są ograniczone. W związku z powyższym, w opinii analityków Agencji ilość przedstawionych dowodów (badań) jest adekwatna do rzadkości wskazania.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W analizie weryfikacyjnej wskazano wybrane punkty końcowe przedstawione w analizach wnioskodawcy. Pełne wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy (rozdział 4. Wyniki przeglądu systematycznego literatury).

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki badania RCT (TRIUMPH)

Przeżycie całkowite

W badaniu TRIUMPH nie oceniano przeżycia całkowitego (jednakże jak wskazano w publikacji w trakcie badania nie raportowano zgonów w żadnej z badanych grup).

Jakość życia

Tabela 9. Wyniki analizy skuteczności – zmęczenie (zmiana w skali FACIT-Fatigue)

Punkt końcowy	ECU	PLA	Różnica*	Wartość p [^]
Zmęczenie, średnia (SE)	6,4 (1,2)	-4,0 (1,7)	10,4	p < 0,001

* wartości dodatnie oznaczają poprawę (zmniejszenie zmęczenia) ^ za autorami badania – analiza kowariancji, model mieszany

Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności – jakość życia (zmiany w skali QLQ-C30)

Skala	Średnia zmiana* (t ₀ ->t ₂₆)		Różnica*	Wartość p [^]
	ECU	PLA		
Ogólny stan zdrowia	10,9	-8,5	19,4	p < 0,001
Skale funkcjonalne				
Pełnienie ról	17,9	-6,9	24,8	p < 0,001
Społeczne	16,7	2,0	14,7	p = 0,003
Poznawcze	7,9	-6,1	14,0	p = 0,002
Fizyczne	9,4	-3,5	12,9	p < 0,001
Emocjonalne	7,5	-3,7	11,2	p = 0,008
Skale objawowe				
Zmęczenie	-16,9	10,0	26,9	p < 0,001
Ból	-12,3	5,3	17,6	p = 0,002
Nudności i wymioty	-0,4	2,8	3,2	p = 0,06
Pojedyncze pytania				
Duszność	-7,9	8,9	16,8	p < 0,001
Utrata apetytu	-10,3	3,3	13,6	p < 0,001
Bezsenna	-7,9	4,9	12,8	p = 0,01
Trudności finansowe	-10,3	0,0	10,3	p = 0,19
Zaparcia	-6,3	0,0	6,3	p = 0,20
Biegunka	4,8	5,7	0,9	p = 0,15

^ za autorami badania – analiza kowariancji, model mieszany * wartości dodatnie dla ogólnego stanu zdrowia i skal funkcjonalnych oraz wartości ujemne dla skal objawowych i pojedynczych pytań wskazują na poprawę

W badaniu TRIUMPH w grupie ekulizumabu pacjenci osiągnęli poprawę w zakresie zmęczenia (ocenianego za pomocą skali FACIT-Fatigue) w porównaniu do grupy placebo, w której obserwowano pogorszenie zmęczenia.

W ocenie za pomocą skali 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.

Zakrzepica

Tabela 11. Wyniki analizy skuteczności – zakrzepica

Punkt końcowy	ECU	PLA	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Zakrzepica, n/N (%)	0/43 (0%)	1/44 (2,3%)	0,34 (0,01, 8,14)	-0,02 (-0,08, 0,04)

W badaniu z randomizacją TRIUMPH zakrzepicę zaraportowano u 1 pacjenta w grupie PLC oraz u 0 pacjentów w grupie ekulizumabu.

Przetoczenia krwi, poziom hemoglobiny

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności – poziom hemoglobiny, przetoczenia

Punkt końcowy	Przed leczeniem (0 tyg.)		Podczas leczenia (26 tyg.)		Wartość p*
	ECU	PLA	ECU	PLA	
Stabilny poziom Hb, n/N (%)	nd	nd	21/43 (49%)	0/44 (0%)	p < 0,001
Brak konieczności przetoczeń, n/N (%)	nd	nd	22/43 (51%)	0/44 (0%)	p < 0,001
Liczba jednostek KKCz					
Mediana (IQR)	9,0 (6-12)	8,5 (7-12,5)	0 (0-6)	10 (6-16)	p < 0,001
Średnia (SE)	9,6 (0,6)	9,7 (0,7)	3,0 (0,7)	11,0 (0,8)	
Łącznie	413	417	131	482	

* podane za autorami badania

W badaniu TRIUMPH w grupie leczonej ekulizumabem 49% pacjentów miało poziom hemoglobiny wyższy niż prespecyfikowany (7,7 g/dL) przy braku konieczności wykonywania przetoczeń w porównaniu do 0% pacjentów w grupie placebo (RR=43,99 (95% CI: 2,75; 703,78); RD=0,49 (95%CI:0,34; 0,64)). Dodatkowo, brak konieczności przetoczeń uzyskano u istotnie statystycznie większego odsetka pacjentów w grupie ekulizumabu w porównaniu do grupy placebo (RR=46,02 (95% CI: 2,88; 735,53); RD=0,51 (95% CI: 0,36; 0,66)). W grupie ekulizumabu liczba jednostek KKCz spadła z 413 do 131 (mediana 0 jednostek), natomiast w grupie placebo liczba jednostek wzrosła z 417 do 482 (mediana 10 jednostek). Autorzy badania wskazują ponadto, iż nawet w grupie pacjentów (leczonych ekulizumabem) u których nie osiągnięto „niezależności od przetoczeń” liczba KKCz zmalała o 44% w porównaniu z pacjentami z grupy placebo (dane nie zostały wskazane w publikacji).

Stadium PChN (przewlekła choroba nerek)

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności – zmiana stadium PChN

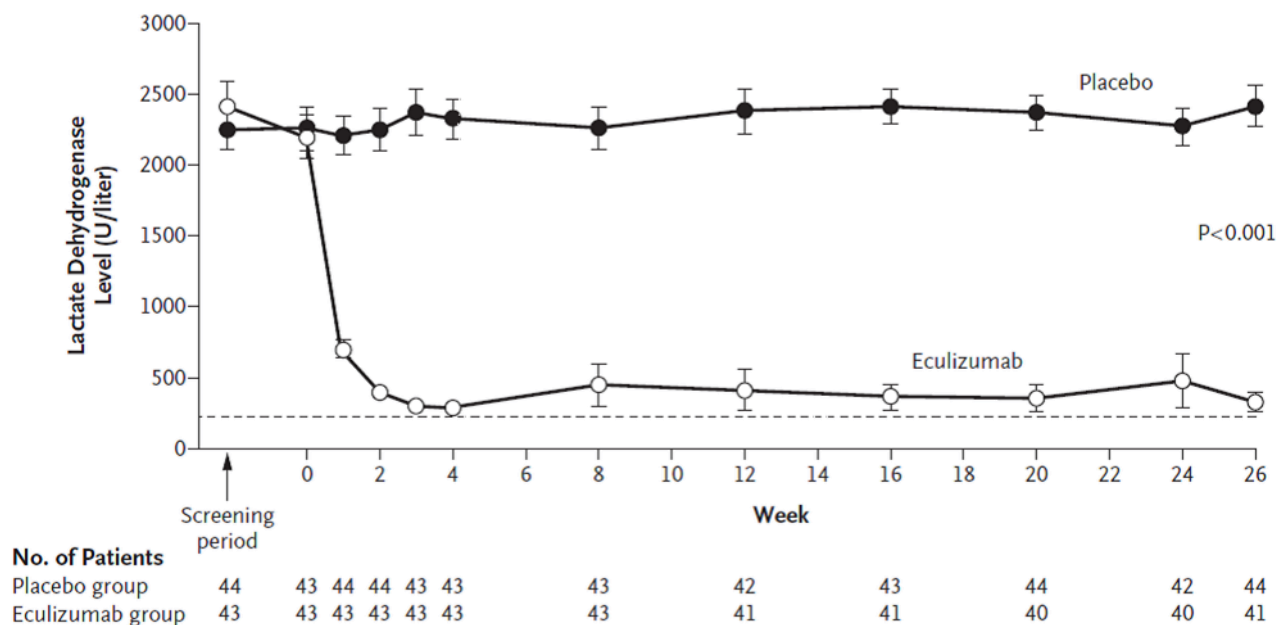
Grupa	Stadium początkowe	Poprawa	Brak zmiany	Pogorszenie
ECU	Wszyscy pacjenci (N=41)	29,3%	65,9%	4,9%
	Stadium 3-5 (N=9)	11,1%	88,9%	0,0%
	Stadium 1-2 (N=17)	64,7%	23,5%	11,8%
PLC	Wszyscy pacjenci (N=42)	16,7%	69,0%	14,3%
	Stadium 3-5 (N=9)	22,2%	66,7%	11,1%
	Stadium 1-2 (N=14)	35,7%	50,0%	14,3%

W badaniu TRIUMPH w grupie leczonej ekulizumabem poprawę w zakresie stadium PChN osiągnęło 29,3% w porównaniu do 16,7% pacjentów z grupy placebo. Jednocześnie w grupie ekulizumabu pogorszenie stadium PChN obserwowano u 4,9% pacjentów, natomiast w grupie placebo u 14,3% pacjentów.

Hemoliza (poziom LDH)

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, $p < 0,001$.

Rysunek 1. Wyniki analizy skuteczności – zmiana poziomu LDH



Wyniki badań jednoramiennych

Przeżycie całkowite określono 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.

Ogólny stan zdrowia (QLQ-C30) oraz zmęczenie (FACIT-Fatigue) uległy poprawie w odniesieniu do wartości przed rozpoczęciem leczenia w badaniach jednoramiennych, w których raportowano te punkty końcowe.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe w badaniach bez grupy kontrolnej występowały rzadziej w czasie leczenia ekulizumabem w porównaniu do okresu 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 w badaniach bez grupy kontrolnej uległa zmniejszeniu po zastosowaniu leczenia ekulizumabem w porównaniu do okresu 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.

W badaniach bez grupy kontrolnej, obserwowano 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.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Tabela 14. Zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 10\%$ pacjentów w jednej z grup

Zdarzenia niepożądane	ECU n/43 (%)	PLC n/44 (%)	RR (95% CI)	RD (95% CI)
Ciężkie ZN	4 (9)	9 (20)	0,45 (0,15, 1,37)	-0,11 (-0,26, 0,04)
Ból głowy	19 (44)	12 (27)	1,62 (0,90, 2,92)	0,17 (-0,03, 0,37)
Zapalenie nosogardzieli	10 (23)	8 (18)	1,28 (0,56, 2,93)	0,05 (-0,12, 0,22)
Zakażenia górnych dróg oddechowych	6 (14)	10 (23)	0,61 (0,24, 1,54)	-0,09 (-0,25, 0,07)
Ból pleców	8 (19)	4 (9)	2,05 (0,66, 6,30)	0,10 (-0,05, 0,24)
Nudności	7 (16)	5 (11)	1,43 (0,49, 4,17)	0,05 (-0,10, 0,19)
Kaszel	5 (12)	4 (9)	1,28 (0,37, 4,45)	0,03 (-0,10, 0,15)
Biegunka	4 (9)	5 (11)	0,82 (0,24, 2,85)	-0,02 (-0,15, 0,11)
Ból stawów	3 (7)	5 (11)	0,61 (0,16, 2,41)	-0,04 (-0,16, 0,08)
Ból brzucha	2 (5)	5 (11)	0,41 (0,08, 2,00)	-0,07 (-0,18, 0,05)
Zawroty głowy	2 (5)	5 (11)	0,41 (0,08, 2,00)	-0,07 (-0,18, 0,05)
Wymioty	2 (5)	5 (11)	0,41 (0,08, 2,00)	-0,07 (-0,18, 0,05)
Zmęczenie	5 (12)	1 (2)	5,12 (0,62, 42,01)	0,09 (-0,01, 0,20)
Infekcje wirusowe	1 (2)	5 (11)	0,20 (0,02, 1,68)	-0,09 (-0,19, 0,01)

W badaniu TRIUMPH ciężkie zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie placebo, do najczęściej raportowanych należały zaostżenia PNH (1 w grupie ECU oraz 3 w grupie PLC). Pozostałe ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u pojedynczych pacjentów w badaniu. Żadne z ciężkich zdarzeń niepożądanych nie zostało ocenione jako związane z leczeniem. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w grupie ekulizumabu należały m.in.: ból głowy, ból pleców, nudności czy zmęczenie, natomiast w grupie placebo częściej występowały m.in.: zakażenia górnych dróg oddechowych, infekcje wirusowe, zawroty głowy, ból brzucha oraz wymioty.

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.

4.2.2. Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach dodatkowej analizy analitycy Agencji postanowili przedstawić wyniki badania 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 aplastyczna i jednego z powodu spontanicznej remisji PNH.

Uzyskane wyniki porównywano z populacją ogólną w UK (z uwzględnieniem wieku u płci). 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).

4.2.3. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Wnioskodawca nie zidentyfikował danych dotyczących bezpieczeństwa ekulizumabu skierowanych do pracowników medycznych i wydanych przez URPLW MiPB. Na stronach EMA oraz FDA wnioskodawca odnalazł Plany Zarządzania Ryzykiem mające na celu zapewnienie możliwie najbezpieczniejsze stosowanie leku Soliris.

Plan Zarządzania Ryzykiem opisany w ChPL obejmuje m.in. następujące informacje dla lekarzy:

- Leczenie ekulizumabem zwiększa ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń oraz posocznicy, w szczególności powodowanych przez bakterie *Neisseria meningitidis*.
- Każdego pacjenta należy obserwować, czy nie wystąpiły u niego objawy zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.
- Konieczne jest szczepienie pacjenta przeciwko *Neisseria meningitidis* na dwa tygodnie przed rozpoczęciem stosowania ekulizumabu i (lub) zapobiegawcze podawanie antybiotyków.
- Konieczne jest szczepienie dzieci przeciwko pneumokokom oraz bakteriom *Haemophilus influenzae*.
- U pacjentów leczonych ekulizumabem istnieje istotne ryzyko wystąpienia zakażenia grzybiczego wywołanego przez *Aspergillus*. Osoby należące do fachowego personelu medycznego należy pouczyć, aby zwracały uwagę na przedmiotowe i podmiotowe objawy zakażenia grzybiczego wywołanego przez *Aspergillus*. W celu zmniejszenia ryzyka osobom tym należy udzielić praktycznej porady.
- Mogą wystąpić reakcje poinfuzyjne, między innymi reakcja anafilaktyczna; zaleca się obserwowanie pacjenta po infuzji.
- Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące ogólnego wpływu leku w czasie ciąży. Ekulizumab można podawać kobietom w ciąży wyłącznie wtedy, gdy jest to konieczne. U kobiet w wieku rozrodczym konieczne jest stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie i do pięciu miesięcy po zakończeniu leczenia. Należy zaprzestać karmienia piersią w czasie leczenia i do pięciu miesięcy po jego zakończeniu.
- Ryzyko pojawienia się przeciwciał specyficznych względem ekulizumabu.
- Problemy związane z bezpieczeństwem stosowania u dzieci.
- Ryzyko poważnej hemolizy po przerwaniu leczenia ekulizumabem lub w razie opóźnienia podania, kryteria wystąpienia, wymagana obserwacja po zaprzestaniu leczenia oraz proponowane sposoby leczenia (dotyczy pacjentów z PNH).
- Ryzyko wystąpienia powikłań w postaci ciężkiej mikroangiopatii zakrzepowej po przerwaniu leczenia ekulizumabem lub w razie opóźnieniu podania, jej objawy przedmiotowe i podmiotowe, obserwacja oraz sposoby leczenia (dotyczy pacjentów z aHUS).
- Konieczne jest udzielenie wyjaśnień oraz upewnienie się, że pacjent i (lub) opiekun zrozumiał:
 - ryzyko związane z leczeniem ekulizumabem;
 - objawy przedmiotowe i podmiotowe posocznicy lub ciężkiego zakażenia oraz zalecane sposoby działania;
 - zalecenia dla pacjenta i (lub) opiekuna oraz ich treść;
 - konieczność noszenia przez pacjenta przy sobie karty dla pacjenta dotyczącej bezpieczeństwa stosowania oraz informowania pracowników służby zdrowia, że pacjent przyjmuje ekulizumab;
 - wymagania związane ze szczepieniami i zapobiegawczym stosowaniem antybiotyków przed rozpoczęciem leczenia;
 - wprowadzenie do rejestrów.
- Szczegóły rejestrów PNH i aHUS oraz sposób rejestracji pacjentów.

W Charakterystyce Produktu Leczniczego wymienione zostały możliwe działania niepożądane, w tym:

1. Bardzo częste (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów):
 - ból głowy.
2. Częste (mogą wystąpić u 1 na 10 pacjentów):

ciężkie zakażenia (posocznica meningokokowa), zapalenie oskrzeli, zakażenie grzybicze (zakażenie wywołane przez *Aspergillus*) zakażenia stawów (bakteryjne zapalenie stawów), przeziębienia (zapalenie nosa i gardła), opryszczka (zakażenia wirusem opryszczki), zapalenie dróg moczowych, zakażenia wirusowe; stosunkowo mała liczba płytek krwi (małopłytkowość), mała liczba białych krwinek (leukopenia), rozpad krwinek czerwonych (hemoliza), niskie ciśnienie krwi; ciężkie reakcje alergiczne powodujące trudności w oddychaniu i zawroty głowy (reakcja anafilaktyczna); utrata apetytu, zawroty głowy, zaburzenia smaku; zakażenia górnych dróg oddechowych, kaszel, zatłoczony nos (wodnisty katar), ból gardła (ból gardła i krtani), katar (wodnisty katar), duszność (trudności z oddychaniem); biegunka, wymioty, nudności, bóle brzucha, zaparcia, dolegliwości żołądkowe po posiłkach (niestrawność); wysypka, utrata włosów (łysienie), swędzenie skóry (świąd); bóle kończyn lub stawów (rąk i nóg), ból mięśni, kurcze mięśni, ból pleców i szyi; obrzęk, dolegliwości w obrębie klatki piersiowej, gorączka, dreszcze, uczucie zmęczenia, uczucie osłabienia (astenia), dolegliwości grypopodobne.

3. Niezbyt częste (mogą wystąpić u 1 na 100 pacjentów):

posocznica, wstrząs septyczny, zakażenia opon mózgowych (meningokokowe zapalenie opon mózgowych), zakażenie płuc (zapalenie płuc), grypa żołądkowa (infekcja w obrębie żołądka i jelit), zapalenie pęcherza, zakażenia dolnych dróg oddechowych; zakażenia, zakażenie grzybicze, zbieranie się ropy (ropień), zapalenie tkanki łącznej, grypa, zakażenie dziąseł, zapalenie zatok, zakażenie zęba, liszajec; nowotwór skóry (czerniak), zaburzenie czynności szpiku kostnego; nieprawidłowe krzepnięcie krwi, zlepianie się komórek, nieprawidłowy czynnik krzepnięcia, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek powodujące błądzenie skóry, osłabienie lub zadyszkę, mała liczba limfocytów – szczególnego rodzaju białych krwinek (limfopenia), uczucie kołatania serca; nadwrażliwość, choroba z nadczynnością tarczycy (choroba Basedowa); brak apetytu; depresja, niepokój, bezsenność, zaburzenia snu, niezwykle sny, wahania nastroju; omdlenie, drżenie, uczucie mrowienia w różnych częściach ciała (parestezje); niewyraźne widzenie, podrażnienie oczu; dzwonięcie w uszach zawroty głowy; wysokie ciśnienie krwi, nagłe i szybkie pojawienie się bardzo wysokiego ciśnienia krwi, siniaki, uderzenia gorąca, zaburzenia żyłne; krwawienie z nosa; zapalenie otrzewnej (tkanki, która pokrywa większość narządów w brzuchu), odbijanie treści pokarmowej, ból dziąseł, rozdęcie brzucha; zażółcenie skóry i (lub) oczu (żółtaczką); pokrzywka, zapalenie skóry, zaczerwienienie skóry, sucha skóra, czerwone lub purpurowe plamy pod skórą, przebarwienia skóry, nadmierna potliwość; kurcze mięśni ust, obrzęk stawów; zaburzenia czynności nerek, krew w moczu, trudności lub ból w czasie oddawania moczu (dyzuria); zaburzenia miesiączkowania, samoistna erekcja prąca; ból w klatce piersiowej, ból w miejscu infuzji, nieprawidłowy wyciek podawanego leku poza żyłę, uczucie gorąca; zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zmniejszenie proporcji objętości krwi zajmowanej przez czerwone krwinki, zmniejszenie w czerwonych krwinkach zawartości białka, które przenosi tlen; reakcja związana z infuzją.

4.3. Komentarz Agencji

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono tylko jedno badanie kliniczne z randomizacją (badanie o akronimie TRIUMPH). Oprócz wyników badania z randomizacją wnioskodawca przedstawił dodatkowo wyniki kilku badań jednoramiennych.

Wyniki badania TRIUMPH charakteryzowały się kilkoma ograniczeniami, z których najważniejsze to m.in. mała liczebność badania (87 pacjentów) oraz krótki okres obserwacji (26 tygodni), co przekłada się na możliwość wnioskowania na temat efektów w zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych tj. przeżycie całkowite, występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych, występowanie zakrzepicy.

Do dodatkowych ograniczeń badania (również związanych z małą liczebnością badania) można zaliczyć różnice w zakresie charakterystyk początkowych pacjentów w obydwu grupach. W zakresie charakterystyki populacji pacjentów kwalifikujących się do badania TRIUMPH, należy podkreślić, iż w badaniu mogli uczestniczyć jedynie dorośli pacjenci. Skuteczność w populacji pacjentów poniżej 18 rż. była badana w badaniu Reiss 2014, w którym uczestniczyło jedynie 7 pacjentów w wieku 11-17 lat. Wyniki badania Reiss 2014 są spójne z obserwowanymi efektami leczenia ekulizumabem u dorosłych pacjentów z PNH.

Wnioskodawca pominął w przeglądzie kobiety w ciąży, choć w związku z zapisami programu lekowego, stosowanie ekulizumabu u kobiet w ciąży jest dopuszczalne (jednakże ze względu na konieczność „zgody na świadomą kontrolę urodzeń” takie przypadki będą najprawdopodobniej rzadkością).

Ekulizumab powodował szybką i trwałą redukcję hemolizy (jako LDH) do poziomu tuż ponad górną granicę normy, poprawę jakości życia (w szczególności w zakresie poprawy zmęczenia) oraz zmniejszenie częstości przetoczeń. W badaniach bez grupy kontrolnej wskazywano na mniejszą częstość zdarzeń zakrzepowatorowych w trakcie leczenia ekulizumabem w porównaniu do okresu przed leczeniem. Dodatkowo

wskazywano na niską umieralność pacjentów leczonych ekulizumabem, jednakże ze względu na brak grupy kontrolnej wielkość tego efektu jest niemożliwa do oszacowania.

Aktualnie brak jest badań wysokiej jakości oceniających wpływ leczenia ECU na długość przeżycia w porównaniu do stosowania BSC. W jedynym badaniu RCT porównującym ekulizumab względem placebo - TRIUMPH nie oceniano wpływu stosowania ECU na przeżycie całkowite. Przeżycie całkowite określono w badaniu EXTENSION (prospektywne badanie, bez grupy kontrolnej), które oszacowano na 97,6% w 36 miesiącu (takie też utrzymywało się do 66 miesiąca) (na podstawie metody Kaplana-Meiera). W publikacji Kelly 2011 (seria przypadków) oceniano poprawę przeżycia i długookresową skuteczność leczenia ECU u pacjentów z PNH - oceniane przeżycie pacjentów nie różniło się znacząco od przeżycia w populacji ogólnej ($p=0,43$), natomiast w porównaniu z danymi 30 pacjentów z PNH leczonych w latach 1997 – 2004, gdy ECU nie był jeszcze dostępny, przeżycie wśród pacjentów nieleczonych ECU było znacząco gorsze ($p=0,03$) niż wśród pacjentów leczonych ekulizumabem.

Dodatkowo, brak jest dokładnych danych o czasie utrzymywania się efektu leczenia ECU i skutkach zaprzestania jego stosowania. W ChPL Soliris wskazano, że „w badaniach klinicznych dotyczących PNH 16 pacjentów przerwało leczenie produktem Soliris. Nie zaobserwowano ciężkiej hemolizy”.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów i konsekwencji finansowania ekulizumabu (Soliris) w ramach nowo utworzonego programu lekowego w populacji z napadową nocną hemoglobinurią (NNH, PNH, ang. *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*).

Technika analityczna

Analiza kosztów-konsekwencji

Porównywane interwencje

Ekulizumab vs BSC

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ)

Horyzont czasowy

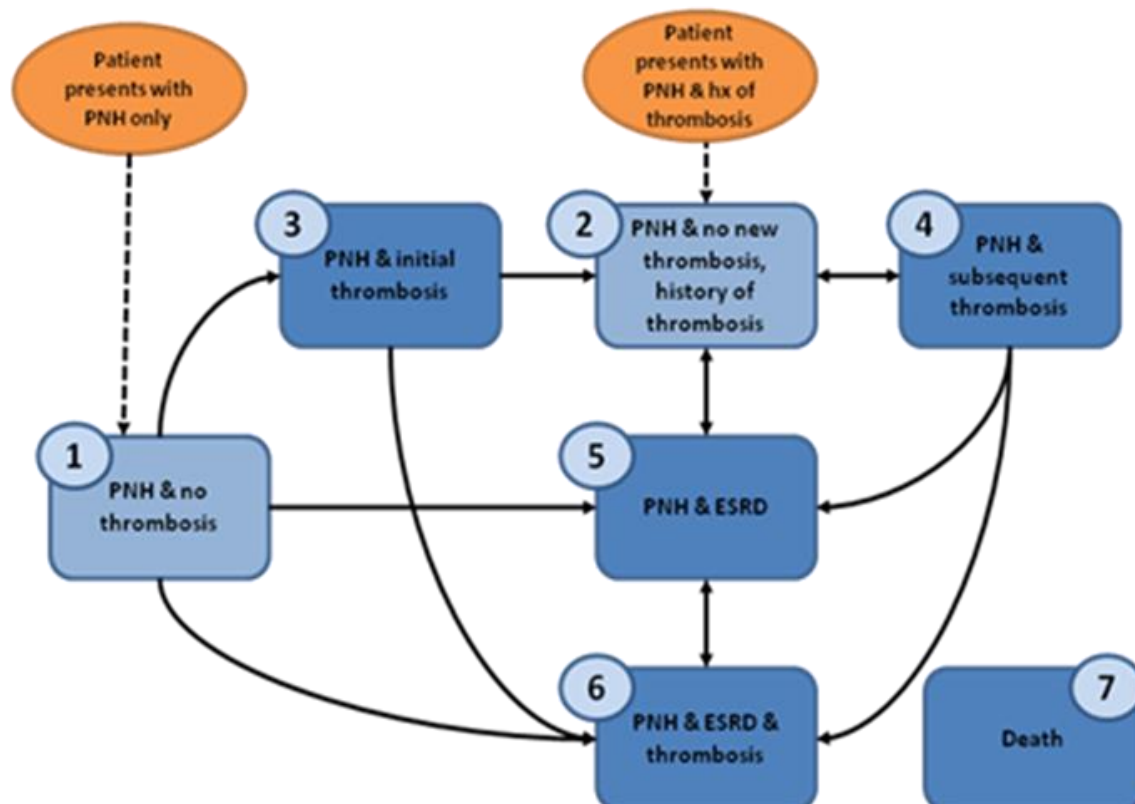
Dożywotni (70 lat)

Model

Dostarczony przez wnioskodawcę model był modelem Markowa z długością cyklu wynoszącą 1 rok. Model uwzględnia 7 stanów, tj. PNH bez przebytej zakrzepicy w historii, PNH z zakrzepicą przed modelowanym rokiem, pacjenci z PNH u których odnotowano zakrzepicę (początkowo lub w późniejszym czasie), PNH i ESRD, PNH z zakrzepicą oraz ESRD lub którzy zmarli w trakcie cyklu model (stan absorbujący). Do modelu są włączani pacjenci z PNH bez oraz z zakrzepicą w historii. Pod koniec każdego cyklu modelu jest ryzyko wystąpienia ESRD, zakrzepicy lub zgonu.

Pacjenci, u których wystąpi zakrzepica i/lub ESRD przechodzą do stanu progresja choroby. Na koniec każdego cyklu modelu, chory może również pozostać w stanie, w którym znajdował się do tej pory. Zgon może nastąpić w każdym cyklu i każdym stanie modelu.

Rysunek 2. Schemat modelu zastosowanego w analizie ekonomicznej



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów

Populacja ujęta w scenariuszu podstawowym w modelu została określona na podstawie badania Hillmen 2010 i obejmowała pacjentów z PNH z medianą wieku wynoszącą 39 lat. U 32% wszystkich pacjentów włączonych do modelu obserwowano zakrzepicę w momencie rozpoznania.

Skuteczność kliniczna

Wartości parametrów dotyczących skuteczności porównywanych opcji terapeutycznych oszacowano głównie w oparciu o wyniki z publikacji Hillmen 2007, Hillmen 2010 oraz Kelly 2011.

Uwzględnione koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględnione zostały następujące koszty: koszty leków i ich podania, koszty monitorowania leczenia, koszty włączenia do programu lekowego, koszty szczepienia przeciwko meningokokom, koszty jednostkowe przetoczeń krwi i koszty powikłań.

Koszty leków zostały oszacowane na podstawie danych publikowanych informacji wskazanych we wniosku (dla ekulizumabu). Pozostałe koszty szacowano głównie na podstawie dostępnych zarządzeń Prezesa NFZ, publikacji Graszczak 2012 oraz opinii eksperta klinicznego.

Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty 3,5%

Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności dla stanów zdrowia bez zakrzepicy uwzględnionych w modelu wnioskodawca pozyskał z niepublikowanej publikacji Muus 2012 ("Assessment of Cost-Effectiveness and Appropriate Use Based on Outcomes Research Dossier for Ekulizumab (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").

Tabela 15. Wybrane parametry modelu wnioskodawcy

Parametr		Wartość ECU/ BSC	Źródło
Charakterystyka pacjentów	Średni wiek pacjenta	39 lat	Dane wnioskodawcy z badania Hillmen 2010
	Odsetek pacjentów z zakrzepicą	32%	
Użyteczność	Brak zakrzepicy (z i bez zakrzepicy w historii)	0,889 / 0,656	Muus 2012
	Zakrzepica (początkowa/kolejna)	0,603 / 0,370	
	ESRD	0,575 / 0,342	
	ESRD i zakrzepica	0,289 / 0,56	
Uwzględnione koszty	Koszt ECU w I roku		Dane z wniosku refundacyjnego, Zarządzenia Prezesa NFZ, Informator o umowach
	Koszt ECU w II roku		
	Jednostkowy koszt podania leku	195 zł	
	Roczny koszt monitorowania leczenia ECU	2 337,60	
	Roczny koszt monitorowania leczenia BSC	552,27	
	Koszt kwalifikacji do PL	325,00	

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Wyniki analiz wnioskodawcy przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), wnioskodawca nie przeprowadził analiz z perspektywy wspólnej. Jako jedyny zidentyfikowany dodatkowy koszt z perspektywy chorego jest koszt szczepienia przeciwko *Neisseria meningitides*, który nie wpływa istotnie na wyniki i wnioski. Tym samym wnioskodawca uznał, że wyniki z perspektywy płatnika odpowiadają wynikom z perspektywy wspólnej.

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Poniżej przedstawiono wyniki analizy kosztów – użyteczności dla porównania ECU vs BSC z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 16. Wyniki analizy ekonomicznej dla ECU vs BSC, perspektywa płatnika

Parametr	ECU	BSC
Koszt leczenia [zł]	30 678 251,03	120 294,08
Koszt inkrementalny [zł]	30 557 957	
Efekt [QALY]	16,0	5,3
Efekt inkrementalny [QALY]	10,7	
ICUR [zł/QALY]	2 852 849	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ekulizumabu w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania ECU vs BSC wyniósł ok. 2 852 tys. zł/QALY. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog⁴, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 967,80 zł. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Komentarz analityków Agencji:

W związku z przedstawieniem przez wnioskodawcę w analizie klinicznej wyników badania z randomizacją potwierdzającego wyższość technologii wnioskowanej nad technologią opcjonalną refundowaną ze środków publicznych w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca, w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową.

W ramach analizy wrażliwości badano wpływ zmian następujących parametrów modelu: stopy dyskontowe, wiek rozpoczęcia terapii, mediana przeżycia po BSC, skuteczność ECU, użyteczności stanów zdrowia, odsetek pacjentów z zakrzepicą w momencie rozpoznania oraz odsetek przypadków ustąpienia ESRF w grupie leczonej ECU.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy największy wpływ na wyniki zdrowotne i koszty ma wartość przyjętej stopy dyskontowania (0% dla efektów zdrowotnych).

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki analizy wrażliwości, wraz z oszacowanymi przez Wnioskodawcę wartościami ICUR i cenami progowymi.

Tabela 17. Analiza wrażliwości dla ECU vs BSC, perspektywa płatnika publicznego

Parametr	Wartość	Δ koszty	Δ QALY	ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN
Analiza podstawowa (ECU vs BSC)		30 557 957	10,7	2 852 849	967,80
Wiek rozpoczęcia leczenia	19 lat	33 888 006	13,00	2 605 438	1 069,31
	59 lat	23 530 182	7,00	3 347 824	791,97
Mediana przeżycia w ramieniu BSC	7,5 mies.	30 608 329	11,80	2 610 312	1 025,50
	Brak ograniczeń	29 997 015	5,50	2 898 290	959,54
Skuteczność ekulizumabu	+50% zdarzeń/rok	29 405 503	9,80	3 037 109	899,21
	0% zakrzepicy i choroby nerek	31 292 252	11,20	2 583 492	1 086,39
Odsetek pacjentów z zakrzepicą w momencie rozpoznania	100%	28 943 030	10,90	2 660 033	1 030,78
	0%	31 317 923	10,60	2 945 711	940,43
Odsetek przypadków ustąpienia ESRF w grupie leczonej ekulizumabem	0%	29 929 224	10,20	2 925 226	931,67
	50%	30 771 335	10,80	2 831 108	979,10
Wartości użyteczności	-20%	30 557 957	8,60	3 566 061	766,69
	+20%	30 557 957	12,90	2 377 374	1 168,91

⁴ 125 955 zł/QALY

Dyskontowanie	0%/0%	67 995 990	21,50	3 158 352	410,94
	5,0%/5,0%	30 557 957	8,50	3 626 943	753,19
	0,0%/5,0%	30 557 957	21,90	1 419 389	1 983,31

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 18. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	–
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	–
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	–
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK/NIE	Uwzględniono jedynie perspektywę płatnika publicznego. Według wnioskodawcy wyniki przedstawione z perspektywy płatnika, są tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK/NIE	Większość danych dotyczących skuteczności uzyskano w oparciu o przegląd systematyczny badań. Jedynie publikacja Kelly 2011, której wyniki także uwzględniono w AE wnioskodawcy, została w AKL wnioskodawcy wykluczona z przeglądu systematycznego.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywotni horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Jak wyżej.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Ze względu na rzadkość choroby jest mało dostępnych danych dotyczących użyteczności. Wartości użyteczności zaczerpnięto z niepublikowanej publikacji.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK/NIE	Wnioskodawca przedstawił tylko analizę jednokierunkową. Zgodnie z nowymi wytycznymi AOTMiT przeprowadzona powinna zostać także analiza probabilistyczna.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W opinii wnioskodawcy dla leków stosowanych w chorobach ultrazadkich, takich jak Soliris przeprowadzanie analiz przy zastosowaniu techniki kosztów – użyteczności jest zbędne. W związku z powyższym w pierwotnej wersji analizy ekonomicznej przedstawiono tylko analizę kosztów – konsekwencji. W AWA zostały przedstawione uzupełnione oszacowania Wnioskodawcy, zawierające wartości ICUR oraz progowe ceny zbytu netto, co jest zgodne z aktualnymi wytycznymi AOTMiT oraz z rozporządzeniem ws. Minimalnych wymagań.

Jako komparator zostało wybrane BSC, które zgodnie z AKL obejmuje podawanie steroidów, leków przeciwzakrzepowych, leczenie immunosupresyjne, transfuzję krwi, a także suplementację wit. B12, żelaza, kwasu foliowego. Wybór ten jest zgodny z założeniami AKL oraz AWB wnioskodawcy.

Wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia zaczerpnięto z niepublikowanej analizy farmakoekonomicznej Muus 2012 ("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"). Ze względu na rzadkość występowania napadowej nocnej hemoglobinurii liczba dostępnych danych dotyczących użyteczności poszczególnych stanów zdrowia jest ograniczona. W związku z powyższym przyjęcie wartości użyteczności z publikacji Muus 2012 można uznać za słuszne.

Struktura modelu obejmuje 7 stanów choroby: PNH bez przebytej zakrzepicy w historii, PNH z zakrzepicą przed modelowanym rokiem, pacjenci z PNH u których odnotowano zakrzepicę (pierwszą lub w kolejną), PNH i ESRD, PNH z zakrzepicą oraz ESRD oraz zgon. Podział pacjentów wchodzących do modelu na tych bez zakrzepicy w historii choroby oraz tych z zakrzepicą występującą przed rozpoczęciem modelowania zostało uzasadnione istnieniem (w trakcie najlepszego leczenia wspomagającego) 5,1 razy wyższym ryzykiem kolejnego wystąpienia zakrzepicy, w porównaniu z pacjentami, u których zakrzepica nie wystąpiła.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

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 AKL 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 związku z powyższym uwzględnienie w modelu jedynie ryzyka wystąpienia niewydolności nerek, zakrzepicy lub zgonu może mieć wpływ na obniżenie wiarygodności oszacowań dotyczących kosztów terapii.

W AE w ramach BSC uwzględniono jedynie przetoczenia krwi. Zgodnie z AKL wnioskodawcy na BSC obejmuje podawanie steroidów, leków przeciwzakrzepowych, leczenie immunosupresyjne, transfuzję krwi, a także suplementację wit. B12, żelaza, kwasu foliowego. Ograniczenie BSC jedynie do przetoczeń krwi może wpływać na wyniki analizy, jednak ze względu na wysoki koszt leczenia ECU, prawdopodobnie w nieznacznym stopniu.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Nie wymieniono ograniczeń analizy.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W AE wnioskodawcy brak jest informacji o przeprowadzonej walidacji wewnętrznej modelu, której celem jest ujawnienie błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu.

W celu przeprowadzenia walidacji zewnętrznej wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania wnioskowanej technologii. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania wnioskodawca odnalazł 3 analizy ekonomiczne spełniające kryteria włączenia (publikacje Connock 2008, PHARMAC 2013, Coyle 2014).

Wnioskodawca nie przeprowadził porównania wyników z odnalezionych analiz ekonomicznych z wynikami analizy złożonej z wnioskiem refundacyjnym oraz nie wyjaśnił przyczyn wystąpienia różnic między nimi.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Nie zidentyfikowano błędów, które mogłyby wpłynąć na przedstawione przez wnioskodawcę wyniki w sposób mogący zmienić wnioskowanie na temat opłacalności wnioskowanej technologii. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnalazł 3 analizy ekonomiczne (Connock 2008, PHARMAC 2013, Coyle 2014). Wnioskodawca nie przeprowadził porównania wyników z odnalezionymi analizami ekonomicznymi z wynikami analizy złożonej z wnioskiem refundacyjnym oraz nie wyjaśnił przyczyn wystąpienia różnic między nimi.

W raporcie PHARMAC 2013 oceniano efektywność kosztową ekulizumabu w połączeniu z BSC vs BSC wśród pacjentów z PNH. W analizie podstawowej uzyskano wskaźnik ICUR na poziomie 1,24 mln USD/QALY (ok. 4,8 mln zł/QALY). Dane te oparto na podstawie inkrementalnej korzyści 9,2 QALY z kosztem inkrementalnym na poziomie 11,4 mln USD w dożywotnim horyzoncie analizy (25 lat). Uzyskany ICUR jest wyższy, niż oszacowany w AE wnioskodawcy. Do głównych różnic należy krótszy horyzont czasowy i wyższe roczne koszty ECU na pacjenta (nie jest znana cena leku przyjęta w modelu).

W analizie Coyle 2014 oszacowano efektywność kosztową ekulizumabu i BSC w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii w porównaniu z BSC. Analizę przeprowadzono z perspektywy publicznej opieki zdrowotnej w warunkach kanadyjskich. W modelu Markowa uwzględniono główne konsekwencje choroby oraz leczenia. W analizie wykazano, że stosowanie ekulizumabu jest związane z dodatkowymi latami skorygowanymi o jakość QALY=2,45 i kosztami inkrementalnymi 5,2 mln CAD w porównaniu z BSC w horyzoncie dożywotnim (40 lat). Autorzy raportowali ICUR na poziomie 2,13 mln CAD/QALY (ok. 6,2 mln zł/QALY). Uzyskany ICUR jest wyższy, niż oszacowany w AE wnioskodawcy. Do głównych różnic należy znacząco wyższe QALY dla BSC oraz brak przyjętych kosztów podania ECU.

W publikacji Connock 2008 przeprowadzono analizy w celu określenia współczynnika ICER. Ze względu na liczne ograniczenia (min. brak danych dotyczących wartości użyteczności, trudności z określeniem populacji) szacowania zostały określone jako wstępne. W związku z powyższym odstąpiono od ich przedstawiania.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych Soliris (ekulizumab) w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Populacja

Populację docelową dla technologii wnioskowanej stanowią chorzy z napadową nocną hemoglobinurią.

Perspektywa

- Płatnika publicznego (NFZ)

Horyzont czasowy

2-letni

Koszty

W analizie uwzględniono koszty substancji czynnej oraz koszty podania ekulizumabu, koszty kwalifikacji do programu, koszty szczepienia, koszty monitorowania leczenia oraz koszty transfuzji, zakrzepicy i schyłkowej niewydolności nerek. Wnioskodawca wskazuje, że jedynym zidentyfikowanym dodatkowym kosztem z perspektywy pacjenta będzie koszt szczepienia przeciwko meningokokom, który jednak nie wpływa istotnie na wyniki i wnioski (szacowany przez wnioskodawcę udział kosztów szczepienia w kosztach całkowitych jest <0,001%).

Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący, w którym technologia wnioskowana (Soliris) nie jest refundowana w rozpatrywanym wskazaniu;
- scenariusz nowy, zakładający refundację technologii wnioskowanej (Soliris) w rozpatrywanym wskazaniu, w ramach wnioskowanego programu lekowego.

W analizie uwzględniono wariant podstawowy, minimalny oraz maksymalny, w zależności od wielkości populacji kwalifikującej się do leczenia ekulizumabem.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej. Wnioskowana technologia medyczna ma być udostępniana pacjentom bezpłatnie, jako lek stosowany w ramach programu lekowego.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Liczebność populacji oszacowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych.

Koszt substancji czynnej (ekulizumabu) oszacowano na podstawie danych wnioskodawcy. Zużycie opakowań leku obliczono na podstawie opinii eksperckich i danych z ChPL. „W modelu założono, że nowi pacjenci dołączają do fazy leczenia początkowego w połowie roku, więc otrzymają tylko połowę wartości z pełnego roku leczenia początkowego. Pacjenci z fazy leczenia podtrzymującego otrzymają pełny rok leczenia”. Wnioskodawca oparł się na założeniu, że pacjenci są włączani do programu stopniowo, w sposób liniowy.

Model wnioskodawcy zakłada, że wszyscy chorzy kwalifikujący się do leczenia ekulizumabem rozpoczną leczenie w pierwszym roku trwania programu. 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.

Zgodnie z CHP produktu leczniczego Soliris zaleca się stosowanie ekulizumabu przez cały okres życia pacjenta, chyba że przerwanie leczenia jest wskazane ze względów klinicznych - założono, że odsetek chorych przerywających leczenie w I roku wyniesie [] zaś w II roku []. Odsetki chorych przerywających leczenie ekulizumabem w kolejnych latach przyjęto zgodnie z danymi z rynku holenderskiego (dane wnioskodawcy, niepublikowane), zaś zostały zweryfikowane przez eksperta klinicznego wnioskodawcy. Chorzy przerywający leczenie ekulizumabem w danym roku będą przyjmowali terapię średnio przez 6 miesięcy w roku (tj. 39 dawek). Założono także, że po zakończeniu terapii ekulizumabem chorzy będą leczeni BSC.

W analizie wnioskodawcy założono, że wszyscy chorzy będą przyjmować ekulizumab zgodnie z dawkowaniem dla osób dorosłych (ze względu na fakt, że dzieci i młodzież stanowi mniej niż 10% analizowanej populacji (Parker 2005)).

Koszt kwalifikacji do programu lekowego, podania ekulizumabu, oraz monitorowania leczenia ekulizumabem (jako średni koszt monitorowania w innych programach lekowych dotyczących chorób ultrazadkich) oszacowano w oparciu o Zarządzenie Nr 21/2015/DGL Prezesa NFZ. Odsetki pacjentów otrzymujących ekulizumab w trybie ambulatoryjnym i w ramach hospitalizacji w analizie wnioskodawcy przyjęto zgodnie z opinią eksperta klinicznego - w ramach wizyty ambulatoryjnej (75%) oraz ramach hospitalizacji (25%).

Koszty monitorowania leczenia u chorych leczonych BSC uwzględniono zgodnie z opinią eksperta klinicznego (zużycie zasobów); koszt wizyt specjalistycznych oszacowano w oparciu o Zarządzeni Nr 79/2014/DGL Prezesa NFZ.

W związku z brakiem refundacji w Polsce szczepionek przeciwko *Neisseria meningitidis* ich koszt ponoszony jest wyłącznie przez pacjenta (z perspektywy NFZ koszt=0zł). W analizie wnioskodawcy założono podanie szczepionki w ramach wizyty u lekarza POZ, co nie jest związane z dodatkowymi kosztami.

Koszt transfuzji (bez uwzględnienia zakrzepicy i schyłkowej niewydolności nerek) oraz podania przetoczeń oszacowano w oparciu odpowiednio o załącznik 3 i 2 do Zarządzenia Nr 81/2014/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. Odsetki poszczególnych rodzajów transfuzji przyjęto zgodnie z opinią eksperta klinicznego. Założono, że u chorych leczonych ekulizumabem transfuzje będą wykonywane w ramach wizyty związanej z podaniem ekulizumabu (brak dodatkowych kosztów podania transfuzji). U chorych leczonych BSC uwzględniono jedną hospitalizację związaną z podaniem transfuzji rocznie.

Analitycy Agencji zweryfikowali dane kosztowe wskazane przez wnioskodawcę – były one aktualne na dzień złożenia analiz. Dodatkowo, nie odnaleziono różnic między nimi, a danymi kosztowymi aktualnymi na czas tworzenia niniejszego dokumentu

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 19. Oszacowania populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	[]	[]
Populacja docelowa wskazana we wniosku	[]	[]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[]	[]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (min-max)	[]	[]

Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet: roczne koszty [mln zł], perspektywa płatnika publicznego

Kategoria kosztów	I rok	II rok
Scenariusz istniejący		
Koszt ECU (Soliris)	0	0
Koszty całkowite	0,2	0,2

Kategoria kosztów	I rok	II rok
Scenariusz nowy		
Koszt ECU (Soliris)	23,3	51,6
Koszty całkowite	23,4	51,8
Koszty inkrementalne		
Koszt ECU (Soliris)	23,3	51,6
Koszty całkowite	23,2	51,6

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Soliris we wnioskowanym wskazaniu, roczne wydatki NFZ wzrosną w I roku refundacji o ok. 23,2 mln zł i o ok. 51,6 mln zł w II roku finansowania.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 21. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wielkość populacji oszacowano w oparciu o opinię pięciu ekspertów klinicznych. Komentarz w rozdz. 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Przyjęta przez wnioskodawcę długość horyzontu czasowego wynosi 2 lata, co jest zgodne z rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych oraz polskimi wytycznymi HTA.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	W analizie wnioskodawcy oparto się na opinii ekspertów klinicznych.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Wnioskowany lek nie jest refundowany ze środków publicznych.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Prognoza sprzedaży zawarta w wariancie podstawowym pokrywa się (różnice wynoszą <1%) z określoną przez wnioskodawcę w ramach wniosku refundacyjnego, roczną wielkością dostaw leku w przypadku objęcia refundacją.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek ma być dostępny dla pacjenta bezpłatnie, w ramach programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak uwag.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	AWB wnioskodawcy zawiera analizę scenariuszy skrajnych (minimalna oraz maksymalna wielkość populacji) oraz dodatkową analizę nieuwzględniającą bezpośrednich kosztów medycznych zakrzepicy i schyłkowej niewydolności nerek.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Populacja

Oszacowanie wielkości populacji obarczone jest pewną niepewnością, m.in. ze względu na brak 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 – średnią liczbę pacjentów z PNH oszacowano na [redacted], z których [redacted] może zastosować ECU. W opinii prof. dr. hab. n. med. Dariusza Wołowca (Konsultant Krajowy w dziedzinie Hematologii) - eksperta, do którego Agencja wystąpiła z prośbą o wydanie stanowiska – wielkość populacji ogółem z PNH to ok. 50 os., oraz ok. 20 osób spełniających kryteria włączenia do programu lekowego. Zgodnie z otrzymanymi danymi NFZ, rocznie ok. 70 osób ze zdiagnozowaną PNH korzystało ze świadczeń finansowanych przez NFZ. Jednakże, w związku z tym, że na podstawie tych danych nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie ilości pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego, analitycy Agencji odstąpili od obliczeń własnych w tym zakresie.

Jak wskazuje w analizie wnioskodawca, oszacowana liczba pacjentów obecnie kwalifikujących się do leczenia ekulizumabem może być niższa ze względu na przeprowadzanie wśród niektórych pacjentów zabiegu przeszczepu komórek macierzystych – wnioskodawca wskazuje na brak dostępnych danych dotyczących częstości wykonywania tego zabiegu, co wg niego powoduje brak akumulacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia ekulizumabem z poprzednich lat.

Jednocześnie, duży odsetek nowych pacjentów w kolejnych latach, wg wnioskodawcy może wynikać z leczenia chorych na wcześniejszych etapach bez czekania na moment, w którym przeszczep komórek macierzystych jest niezbędny, na co wskazuje także ekspert, do którego Agencja wystąpiła z prośbą o opinię - Prof. dr hab. n. med. Dariusz Wołowicz, Konsultant Krajowy w dziedzinie Hematologii: „Możliwość stosowania wnioskowanej technologii prawdopodobnie zmniejszy potrzebę wykonywania allogenicznych przeszczepień komórek krwiotwórczych”.

Zużycie ekulizumabu

Niepewnością obarczone jest założenie w analizie wnioskodawcy, że 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. Jednoczesne 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 przerywa 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.

Dodatkowo, należy zauważyć, iż 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, w związku z czym analitycy Agencji zdecydowali się na przeprowadzenie obliczeń własnych z uwzględnieniem tego założenia (rozdz. 6.3.3. Obliczenia własne Agencji).

Koszty podania ekulizumabu, transfuzji

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. Analitycy Agencji w toku prac analitycznych przyjęli alternatywne odsetki, jednak wyniki tych oszacowań nie spowodowały zmian we wnioskowaniu, a dodatkowo, nie stanowiły różnic >1%.

Ograniczenia według wnioskodawcy

- „ (...) brak jednoznacznych danych dotyczących przewidywanej liczby chorych kwalifikujących się do leczenia ekulizumabem w kolejnych latach w Polsce. W analizie liczbę chorych przyjęto zgodnie z opinią pięciu ekspertów klinicznych (średnia: [redacted] w pierwszym roku i [redacted] w drugim roku analizy). Oszacowana liczebność populacji może być obciążona błędem, zatem została ona poddana analizie wrażliwości w ramach analizy scenariuszowej (scenariusz minimalny: najmniejsza liczebność populacji oszacowana przez ekspertów klinicznych; scenariusz maksymalny: największa liczebność populacji oszacowana przez ekspertów klinicznych).”

- „Ze względu rozszerzenie wskazania dla ekulizumabu oraz brak danych pochodzących z randomizowanych badań klinicznych dotyczących specyficznemu docelowej populacji chorych (chorzy z PNH, niezależnie od wcześniejszych przetoczeń lub bez przetoczeń), częstość transfuzji dla chorych leczonych ekulizumabem i BSC oszacowano na podstawie danych dotyczących populacji chorych, u których wykonywano przetoczenia.”
- „Odsetki chorych przerywających leczenie ekulizumabem w kolejnych latach zostały przyjęte zgodnie z danymi z rynku holenderskiego (dane nieopublikowane) i zweryfikowane przez eksperta klinicznego”.
- „Założono, że wszyscy chorzy leczeni ekulizumabem będą przyjmować lek zgodnie z dawkowaniem dla osób dorosłych”.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wnioskodawcy zostały przedstawione scenariusze skrajne, tj. generujące największe lub najmniejsze wydatki z punktu widzenia NFZ. Jako założenia scenariuszy skrajnych przyjęto alternatywne założenia odnośnie wielkości populacji.

W wariantcie minimalnym uwzględniono, najniższą liczebność populacji docelowej wskazaną przez ekspertów [redacted] z kolei dla maksymalnego wariantu populacji wartość najwyższą [redacted].

Dodatkowo, w scenariuszu alternatywnym przedstawiono wyniki bez uwzględnienia bezpośrednich kosztów medycznych zakrzepicy i schyłkowej niewydolności nerek u chorych leczonych ekulizumabem i BSC (przy uwzględnieniu wielkości populacji z analizy podstawowej).

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy scenariuszy skrajnych oraz analizy dodatkowej:

Tabela 22. Wyniki analizy scenariuszy skrajnych, koszty inkrementalne [mln zł]

Scenariusz	I rok	II rok
Analiza podstawowa	23,2	51,6
Scenariusz minimalny	21,1	45,6
Scenariusz maksymalny	26,4	59,6
Analiza dodatkowa	23,3	51,7

W perspektywie płatnika publicznego w wariantcie minimalnym przewidywane wydatki wyniosą ok. 21,1mln zł w I roku oraz 45,6 mln zł w II roku refundacji. W wariantcie maksymalnym, przewidywane wydatki wyniosą natomiast 26,4 mln zł w I roku oraz 59,6 mln zł w II roku refundacji.

W ramach scenariusza dodatkowego wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia związane z wprowadzeniem finansowania ekulizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego oszacowano na 23,3 mln PLN w pierwszym roku oraz 51,7 mln PLN w drugim roku refundacji.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych, analitycy Agencji przetestowali założenie wnioskodawcy mówiące, że do czasu rozpoczęcia leczenia ekulizumabem, a także po zakończeniu terapii ekulizumabem chorzy będą leczeni BSC – mimo, iż w papierowej wersji analizy wnioskodawcy założenie to wskazano, to nie uwzględniono go ostatecznie w wynikach w modelu.

Tabela 23. Obliczenia własne Agencji; koszty inkrementalne [zł], perspektywa płatnika publicznego

Scenariusz	I rok	II rok
Analiza podstawowa	23 217 746	51 618 333
Koszt BSC (dla chorych nieleczonych aktualnie ekulizumabem)	23 293 473	51 649 657

Oszacowania uwzględniające dodatkowo koszt BSC u chorych aktualnie nieleczonych ECU nie spowodowały zmiany wnioskowania - koszty inkrementalne wzrosły nieznacznie, w I roku o 0,33%, w II roku 0,06%.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że po podjęciu pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych ekulizumabu (produkt leczniczy Soliris), niezależnie od analizowanego scenariusza nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego. Oszacowania przeprowadzone przez analityków Agencji (ocena niepewnych założeń przedstawiona w rozdz. 6.3.1. niniejszej AWA) nie spowodowały zmiany wnioskowania (różnice między analizą podstawową, a wynikami uzyskanymi przez testowanie wartości alternatywnych nie były znaczące, w granicach do 1%).

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

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). Wygenerowane oszczędności dla płatnika będą wystarczające, aby pokryć dodatkowe wydatki związane z finansowaniem ekulizumabu w ramach wykazu leków refundowanych w populacji chorych z PNH.

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami rozwiązanie to może pozwolić na uzyskanie oszczędności w wysokości 66,6 mln zł dla dwóch lat horyzontu czasowego analizy. Należy zauważyć, że na czas złożenia przez wnioskodawcę uzupełnień do analiz, wg Obwieszczenia MZ z dnia 19 sierpnia 2016 r. (tj. na dzień 01.09.2016 r.) na wykazie leków refundowanych znalazły się odpowiedniki dla leku Enbrel.

Wyniki Analizy Racjonalizacyjnej wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 24. Wyniki analizy racjonalizacyjnej [mln zł]

Parametr	I rok	II rok
Oszczędności AR	66,6	66,6
Dodatkowe wydatki (wariant podstawowy AWB)	26,4	59,6
Różnica (oszczędności – wydatki)	40,2	7,0

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w Analizie Racjonalizacyjnej wnioskodawcy, proponowane rozwiązania pozwalają uzyskać oszczędności pokrywające dodatkowe wydatki finansowe związane z refundacją ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych.

W związku z obecnością na aktualnym Obwieszczeniu MZ odpowiedników dla leku Enbrel poniżej przedstawiono oszacowania uwzględniające jedynie refundacje leków generycznych zawierających rytuksymab i trastuzumabu. Zgodnie z wynikami uzyskane oszczędności pozwolą pokryć dodatkowe wydatki płatnika tylko dla I roku refundacji ekulizumabu. Dla II roku finansowania wnioskowanego leku uzyskane oszczędności nie pokrywają w całości dodatkowych wydatków.

Tabela 25. Wyniki analizy racjonalizacyjnej bez uwzględnienia odpowiedników leku Enbrel [mln zł]

Parametr	I rok	II rok
Oszczędności AR	50,9	50,9
Dodatkowe wydatki (wariant podstawowy AWB)	26,4	59,6
Różnica (oszczędności – wydatki)	24,5	- 8,7

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi analityków Agencji

1. Kryteria kwalifikacji

Poniższa uwaga stanowi uwagę techniczną, dotyczącą konstrukcji przedmiotowego 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.

W opinii analityków Agencji, 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.

2. Kryteria wyłączenia

Ad 1) ciąża – jeśli dalsze leczenie nie jest bezwzględnie konieczne

Jak już wskazywano wcześniej w niniejszej AWA (rozdz. 4.1.1.), w ChPL dla leku Soliris istnieje zapis, iż „nie jest zalecane stosowanie leku Soliris w czasie ciąży”, jednak dalej wskazano, iż lek „można podawać kobietom w ciąży wyłącznie wtedy, gdy jest to konieczne”. Dodatkowo, w ChPL wskazano, że „w ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.”

W świetle powyższego, proponowany zapis dotyczący wyłączenia kobiet w ciąży, „jeśli dalsze leczenie nie jest bezwzględnie konieczne” wydaje się właściwy.

Ad 2) karmienie piersią

W ChPL produktu leczniczego Soliris wskazano, że „nie wiadomo, czy ekulizumab przenika do mleka ludzkiego. Ze względu na to, że wiele produktów leczniczych oraz immunoglobulin jest wydzielane do mleka matki, a także z uwagi na możliwość wystąpienia poważnych działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią, należy zaprzestać karmienia piersią w czasie leczenia oraz przez 5 miesięcy po jego zakończeniu.”

Wobec powyższego, zasadnym wydaje się doprecyzowanie zapisu PL dotyczącego karmienia piersią o fragment zaczerpnięty z CHPL, tj. „należy zaprzestać karmienia piersią w czasie leczenia oraz przez 5 miesięcy po jego zakończeniu.” Jednocześnie, w opinii analityków Agencji wydaje się właściwym, aby zapis dotyczący karmienia piersią znalazł się także w Kryteriach kwalifikacji jako dodatkowe zastrzeżenie dotyczące leczenia ekulizumabem w omawianym programie lekowym.

3. Badania przy kwalifikacji

Ad 2) wykluczenie ciąży u kobiet w wieku rozrodczym

Jak już wskazano wcześniej (patrz uwagi dotyczące punktu 1) Kryteriów włączenia do przedmiotowego programu lekowego), zgodnie z ChPL ciąża nie jest bezwzględnym przeciwwskazaniem do leczenia ekulizumabem. W opinii analityków Agencji w sytuacji, gdy u ciężarnej kobiety z PNH wystąpi konieczność zastosowania ekulizumabu, zgodnie z ChPL będzie ona mogła ten lek otrzymać.

W związku z powyższym, w opinii analityków Agencji omawiany zapis wprowadza niespójność w stosunku do pozostałych zapisów przedmiotowego programu lekowego oraz należałoby go doprecyzować. W opinii analityków Agencji bardziej zasadny byłby zapis: „wykonanie badania potwierdzającego lub wykluczającego ciążę”, gdyż dopiero jego wynik stanowi przesłankę do podjęcia dalszych decyzji dotyczących ewentualnego włączenia do programu lekowego.

Uwagi ekspertów klinicznych:

Poniżej przedstawiono uwagi do zapisów programu lekowego ekspertów, do których Agencja wystąpiła z prośbą o opinię:

- Prof. dr hab. Jerzy Kowalczyk – Konsultant Krajowy w dziedzinie Onkologii i Hematologii Dziecięcej

„Nie mam uwag do zapisów programu. Pragnę zwrócić uwagę, że większość kryteriów włączenia do programu dotyczy tylko osób dorosłych, zastosowanie programu będzie możliwe tylko u pojedynczych pacjentów poniżej 18 r.ż. rocznie. Należałoby dodać jednak warunek: brak w pełni zgodnego dawcy komórek krwiotwórczych lub przeciwwskazania do transplantacji komórek krwiotwórczych”.

- Prof. dr hab. n med. Dariusz Wołowicz – Konsultant Krajowy w dziedzinie Hematologii

„Nie mam uwag merytorycznych”.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania ekulizumabu we wnioskowanym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>
- Holandia - <https://www.zorginstituutnederland.nl/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 31.08.2016 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Soliris oraz *eculizumab*. Odnalezione w wyniku wyszukiwania rekomendacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Rekomendacje refundacyjne dla leku Soliris

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
Zorginstituut Nederland 2016	<u>Rekomendacja negatywna</u> W 2016 roku Zorginstituut Nederland dokonał ponownej oceny leku ekulizumab (Soliris) w leczeniu pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią (PNH), gdzie wskazano, że lek ten nie powinien być już dłużej finansowany*, <u>chyba, że</u> wnioskodawca przedstawi właściwe oszacowanie efektywności kosztowej oraz przejrzyste uzasadnienie ceny leku - w rekomendacji wskazano m.in. na zbyt wysokie koszty terapii oraz zbyt niską jakość przedłożonych przez wnioskodawcę analiz ekonomicznych.
SMC 2016	<u>Rekomendacja negatywna</u> 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. Oceniane wskazanie dotyczyło leczenia dzieci i dorosłych pacjentów z PNH. W rekomendacji zaznaczono, że dowody dotyczące korzyści klinicznej wykazano u pacjentów z objawami klinicznymi hemolizy, świadczącymi o wysokiej aktywności choroby, niezależnie od historii przetoczeń.
SMC 2010	<u>Rekomendacja negatywna</u> Podmiot odpowiedzialny nie dostarczył żadnej analizy ekonomicznej, a w niezależnej analizie ekonomicznej nie wykazano opłacalności, w związku z czym ekulizumab nie mógł być rekomendowany do stosowania w ramach NHS Scotland u pacjentów z PNH. Dowody korzyści klinicznej ze stosowania ekulizumabu w leczeniu pacjentów z PNH są ograniczone do pacjentów z historią przetoczeń. W badaniu kontrolowanym u pacjentów z PNH, zależnych od przetoczeń, ekulizumab powodował osłabienie nasilenia hemolizy i poprawę wyników w zakresie anemii, w porównaniu do placebo. Dane niekontrolowane sugerują, że ekulizumab zmniejsza zapadalność na zakrzepicę u pacjentów z PNH.
PHARMAC 2013	<u>Rekomendacja negatywna</u> Komisja odrzuciła wnioski 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.
NCPE 2013	<u>Rekomendacja negatywna</u> Ze względu na brak opłacalności terapii ekulizumabem w leczeniu pacjentów z PNH, NCPE nie rekomendowało refundacji produktu leczniczego Soliris we wnioskowanej populacji. W rekomendacji wskazano jednak na dowody dotyczące redukcji konieczności wykonywania przetoczeń, słabsze dowody na redukcję ryzyka wystąpienia zakrzepicy, niewydolności nerek oraz śmiertelności. Poza tym wskazano, że dowody korzyści klinicznej ze stosowania ekulizumabu w leczeniu pacjentów z PNH są ograniczone do pacjentów z historią przetoczeń.

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
NCPE 2010	<p><u>Rekomendacja negatywna</u></p> <p>W rekomendacji wskazano na niewykazanie opłacalności terapii ekulizumabem w leczeniu pacjentów z PNH. Dodatkowo podkreślono, że obecnie brak jest dowodów klinicznych wskazujących na wpływ leczenia ekulizumabem na zmniejszenie śmiertelności wśród pacjentów z PNH.</p>
AWMSG 2009	<p><u>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniami</u></p> <p>Ekulizumab jest rekomendowany w ograniczonym zakresie w ramach NHS Wales zgodnie z wytycznymi leczenia PNH.</p> <p>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.</p>
CADTH 2010	<p><u>Rekomendacja negatywna</u></p> <p>Komitet nie rekomenduje finansowania ekulizumabu ze środków publicznych przy zaproponowanej przez wnioskodawcę cenie.</p> <p>W jednym podwójnie zaślepionym badaniu RCT włączonym do przeglądu systematycznego Common Drug Review (CDR), odnotowano klinicznie i statystycznie istotną redukcję poziomu hemolizy dla ekulizumabu w porównaniu do placebo.</p> <p>Ekulizumab nie może być uznany za kosztowo efektywny bez znacznego zmniejszenia wnioskowanej ceny. W rekomendacji wskazano, iż koszt ekulizumabu jest wyjątkowo wysoki. Dodatkowo wskazano jednak, iż mimo, że ekulizumab nie jest kosztowo efektywny, to wskaźnik ten stanowi jeden z czynników przy podejmowaniu decyzji refundacyjnych.</p> <p>Rekomendację oparto na wynikach badania porównującego ekulizumab (w skojarzeniu z leczeniem wspomagającym) z leczeniem wspomagającym, w ciągu 26-cio tygodni obserwacji, gdzie korzyści z jakości życia mogły nie być całkowicie uchwycone, biorąc pod uwagę dożywno horyzont czasowy.</p>
PBAC 2010	<p><u>Rekomendacja pozytywna**</u></p> <p>W rekomendacji (lipiec 2010) dotyczącej oceny zmienionych kryteriów i warunków finansowania leczenia ekulizumabem w ramach Programu Leków Ratujących Życie, oraz rozważenia proponowanych warunków dotyczącej rozpoczęcia i kontynuowania leczenia w populacji pacjentów z PNH, którzy mogą odnieść największe korzyści z leczenia ekulizumabem.</p> <p>PBAC odroczył wydanie rekomendacji, do czasu uzyskania dalszych danych dotyczących efektywności klinicznej (przeżycia). PBAC wskazał przy tym, że ekulizumab spełnia wszystkie pozostałe nowe kryteria przedmiotowego Programu, oraz, że zaproponowana cena w Australii jest niższa od cen płaconych za ten lek granicą, a także, że jest ona niższa w porównaniu z innymi lekami finansowanymi w ramach Programu.</p> <p>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.</p>
PBAC 2009	<p><u>Rekomendacja negatywna/ pozytywna</u></p> <p>PBAC ponownie odrzucił wniosek o umieszczenie ekulizumabu w Programie Wysokospecjalistycznych Leków ze względu na niedopuszczalnie wysoką cenę leku oraz niepewności dotyczące oszacowań efektywności kosztowej.</p> <p>Komitet natomiast uznał, że ekulizumab spełnia kryteria włączenia do Programu Leków Ratujących Życie w leczeniu PNH, jednakże wskazano, że w aktualnej formie na czas składania wniosku, proponowany algorytm finansowania nie określa jasno pacjentów z PNH, którzy mogą odnieść największe korzyści z leczenia ekulizumabem .</p>
PBAC 2008	<p><u>Rekomendacja negatywna</u></p> <p>PBAC odrzucił wniosek o umieszczenie ekulizumabu w Programie Wysokospecjalistycznych Leków oraz włączenia go do Programu Leków Ratujących Życie w leczeniu PNH, m.in. ze względu na nieakceptowalnie wysoki koszt oraz niepewność dotyczącą oszacowania współczynnika kosztów-efektywności. W rekomendacji zaznaczono, że w przypadku części populacji z PNH korzyści z leczenia ekulizumabem mogą być większe, przez co mogłyby być spełnione kryteria włączenia do Programu Leków Ratujących Życie, jednak ze względu na brak właściwych danych na czas wydania rekomendacji, PBAC wniosek odrzucił.</p>

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
HAS 2007	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>Komisja rekomenduje wprowadzenie produktu leczniczego Soliris na listę leków zatwierdzonych do stosowania przez szpitale i inne publiczne jednostki we wnioskowanym wskazaniu i dawkach.</p> <p>Dodatkowo, komisja uważa korzyść kliniczną (SMR) oraz poprawę korzyści klinicznej (ASMR II) leku Soliris za istotne w porównaniu ze standardowym leczeniem pacjentów z PNH, z historią przetoczeń.</p>

*data warunkowego finansowania ekulizumabu: 16.06.2008 (<https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/rubrieken/pakket/consultaties/1410-voorwaardelijk-gefinancierde-specialistische-geneesmiddelen/1410-voorwaardelijk-gefinancierde-specialistische-geneesmiddelen/Voorwaardelijk+gefinancierde+specialistische+geneesmiddelen.pdf>)

** Dodatkowo odnaleziono dokument wskazujący na finansowanie ekulizumabu w leczeniu PNH w Australii, w ramach Programu Leków Ratujących Życie (ang. Guidelines for the treatment of Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PNH) through the Life Saving Drugs Program; Australia 2010), który szczegółowo określa warunki leczenia ekulizumabem w ramach tego programu.

Dodatkowo, AWMMSG oraz SMC w 2013 r. z powodu nieprzedłożenia dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny wydały negatywne opinie odnośnie finansowania ekulizumabu u dzieci w leczeniu PNH.

W 2009 roku w Anglii utworzono PNH National Service, który wspiera pacjentów z PNH i jest finansowany przez NHS England. Pomiędzy PNH National Service a Szkocją, Walią i Irlandią Północną podpisano umowy zapewniające leczenie ekulizumabem w pozostałych częściach Wielkiej Brytanii⁵.

⁵ <http://www.pnhleeds.co.uk/about-us/> (data dostępu: 31.08.2016 r.)

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 27. Finansowanie leku Soliris ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	brak ograniczeń refundacji	nie
Belgia	95%	wielkość klonu > 10%; 4 lub więcej transfuzji w ciągu ostatnich 24 miesięcy	nie
Bułgaria	niedostępny na rynku	lek niedostępny na rynku	nie
Chorwacja	b.d.	brak ograniczeń refundacji	nie
Cypr	b.d.	brak ograniczeń refundacji	nie
Czechy	b.d.	brak ograniczeń refundacji	nie
Dania	100%	brak ograniczeń refundacji	nie
Estonia	b.d.	brak ograniczeń refundacji	nie
Finlandia	100%	brak ograniczeń refundacji	nie
Francja	100%	brak ograniczeń refundacji	nie
Grecja	b.d.	brak ograniczeń refundacji	nie
Hiszpania	100%	brak ograniczeń refundacji	nie
Holandia	100%	brak ograniczeń refundacji	nie
Irlandia	100%	brak ograniczeń refundacji	nie
Islandia	b.d.	brak ograniczeń refundacji	nie
Liechtenstein	niedostępny na rynku	lek niedostępny na rynku	nie
Litwa	b.d.	brak ograniczeń refundacji	nie
Luksemburg	b.d.	brak ograniczeń refundacji	nie
Łotwa	niedostępny na rynku	lek niedostępny na rynku	nie
Malta	niedostępny na rynku	lek niedostępny na rynku	nie
Niemcy	100%	brak ograniczeń refundacji	nie
Norwegia	100%	brak ograniczeń refundacji	nie
Portugalia	b.d.	brak ograniczeń refundacji	nie
Rumunia	niedostępny na rynku	niedostępny na rynku	nie
Słowacja	b.d.	brak ograniczeń refundacji	nie
Słowenia	100%	brak ograniczeń refundacji	nie
Szwajcaria	100%	brak ograniczeń refundacji	nie
Szwecja	100%	brak ograniczeń refundacji	nie
Węgry	b.d.	brak ograniczeń refundacji	nie
Wielka Brytania	100%	4 lub więcej transfuzji w ciągu ostatnich 12 miesięcy, aczkolwiek możliwe są wyjątki o których decydują PNH National Reference Centres	nie

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Włochy	90,25%	brak ograniczeń w refundacji; 90,25% wynika z obowiązkowej 9,75% obniżki dla wszystkich leków	nie

b.d.- brak danych; cena niedostępna publicznie

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Soliris jest finansowany w 26 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji wynosi 100%. W żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

W tabeli poniżej przedstawiono opinie ekspertów klinicznych, które zostały dopuszczone przez Prezesa Agencji do wykorzystania w analizie weryfikacyjnej.

Tabela 28. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Opinia
<p>Prof. dr hab. Jerzy Kowalczyk KK w dziedzinie Onkologii i Hematologii Dziecięcej</p>	<p>Argumenty ZA finansowaniem ze środków publicznych</p> <p>„Nocna napadowa hemoglobinuria (PNH) jest bardzo rzadką chorobą u dzieci i występuje przeważnie u pacjentów powyżej 10 r.ż. Choroba wywołuje jednak u dzieci szereg powikłań takich jak: przewlekła hemoliza, nawracające zmiany zakrzepowe, niewydolność szpiku, poważne infekcje, znaczne obniżenie jakości życia i skrócony czas przeżycia. Ponieważ istotą choroby jest somatyczna mutacja genu PIG-A, co powoduje pojawienie się klonu komórkowego PNH z niekontrolowaną aktywnością komplementu komórek krwiotwórczych, jedyną możliwością wyleczenia jest przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych. Nie u wszystkich jednakże dzieci udaje się znaleźć dobrego dawcę lub też ze względu na stan kliniczny nie każde dziecko może być zakwalifikowane do tej procedury. W związku z tym dla tej bardzo nielicznej grupy pacjentów w wieku poniżej 18 r. ż. Zastosowanie przeciwciała monoklonalnego przeciwko białku C5 komplementu (ekulizumab) jest szansą na zapobieganie powikłaniom w przebiegu tej choroby. Z tego względu uważam, że program leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii powinien być finansowany ze środków publicznych, a powinni być nim również objęci i pacjenci poniżej 18 r.ż., którzy nie mają szansy na przeszczepienie komórek krwiotwórczych lub też transplantacja byłaby dla nich ryzykowna.”</p> <p>Argumenty PRZECIW finansowaniu ze środków publicznych</p> <p>„Jedynym argumentem przeciwko finansowaniu ze środków publicznych jest wysoka cena terapii ekulizumabem”.</p> <p>Stanowisko WŁASNE ws. finansowania ze środków publicznych</p> <p>„Program leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii powinien być finansowany ze środków publicznych, a powinni być nim również objęci pacjenci poniżej 18 r. ż., którzy nie mają szansy na przeszczepienie komórek krwiotwórczych lub też transplantacja byłaby dla nich ryzykowna”.</p>
<p>Prof. dr hab. n med. Dariusz Wołowicz KK w dziedzinie Hematologii</p>	<p>Argumenty ZA finansowaniem ze środków publicznych</p> <p>„Oprócz allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych, wskazania do wykonania którego są obecnie w dobrej dostępności ekulizumabu dyskusowane, jest to jedyna technologia wskazująca skuteczność u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią z dużą aktywnością choroby.”</p> <p>Argumenty PRZECIW finansowaniu ze środków publicznych</p> <p>„Nie znam takich przyczyn”.</p> <p>Stanowisko WŁASNE ws. finansowania ze środków publicznych</p> <p>„Technologia powinna być finansowana ze środków publicznych u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurą wykazujących aktywność choroby”.</p>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 11.08.2016 r., znak PLA.4600.79.2016.5.KKU (data wpływu do AOTMiT 11.08.2016 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

Soliris (ekulizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg (10mg/ml), 1 fiolka o pojemności 30 ml., kod EAN 5909990643776

W ramach programu lekowego: „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (ICD-10 D59.5)”.

Problem zdrowotny

Nocna napadowa hemoglobinuria (PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria) to nabyta choroba klonalna krwiotwórczej komórki macierzystej (HSC, 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. Hemoliza wynika z niszczenia krwinek przez białka dopełniacza, może mieć charakter przewlekły i przebiegać nie tylko w nocy. Hemoglobinuria może, lecz nie musi występować. Do najczęstszych powikłań należą zaburzenia zakrzepowe, które są najczęstszą przyczyną zgonów w wyniku PNH.

Nocna napadowa hemoglobinuria jest rzadko występującą, ale ciężką i zagrażającą życiu chorobą. PNH rozpoznaje się w każdym wieku, choć najczęściej u młodych osób. Występowanie choroby szacuje się na ok. 1,3/1 000 000/rok. Pomimo stosowania leczenia wspomagającego, w tym przetoczeń i leków przeciwzakrzepowych, PNH wiąże się ze znaczną ok.35% umieralnością w ciągu 5 lat od diagnozy.

Wytyczne Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, jak i publikacja Parker 2011 zawierająca wytyczne ekspertów klinicznych dotyczące leczenia PNH, zalecają terapię ekulizumabem szczególnie w klasycznej postaci PNH, jako leczenie długoterminowe, które prowadzi do zmniejszenia objawów i potencjalnych powikłań.

Technologie alternatywne

Ze względu na brak odpowiednich komparatorów dla farmakologicznego leczenia PNH, za właściwy komparator dla ekulizumabu w analizie wnioskodawcy uznano brak aktywnego leczenia (placebo). Zarówno do ECU jak i PLC dodano leczenie wspomagające (BSC obejmuje min. podawanie steroidów, leków przeciwzakrzepowych, leczenie immunosupresyjne, transfuzję krwi, opioidy, a także suplementację wit. B12, żelaza, kwasu foliowego). Wybór wnioskodawcy w opinii analityków Agencji jest zasady.

Analiza kliniczna

W zakresie badań pierwotnych wnioskodawca do przeglądu włączył 1 badanie RCT TRIUMPH porównujące ekulizumab względem placebo oraz 6 prospektywnych badań bez grupy kontrolnej (PILOT, SHEPHERD, EXTENSION, AEGIS, Kim 2010, Reiss 2014).

TRIUMPH

Do badania TRIUMPH w drodze randomizacji (1:1) włączono 87 pacjentów, którym w grupie badanej podawano ekulizumab, natomiast w grupie kontrolnej placebo. W badaniu TRIUMPH nie oceniano przeżycia całkowitego (jednakże jak wskazano w publikacji w trakcie badania nie raportowano zgonów w żadnej z badanych grup). W grupie ekulizumabu pacjenci osiągnęli poprawę w zakresie zmęczenia (w skali FACIT-Fatigue) w porównaniu do grupy placebo w której obserwowano pogorszenie zmęczenia. W ocenie za pomocą skali 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. Zakrzepicę zaraportowano u 1 pacjenta w grupie PLC oraz u 0 pacjentów w grupie ekulizumabu. W badaniu TRIUMPH w grupie leczonej ekulizumabem 49% pacjentów miało poziom hemoglobiny wyższy niż prespecyfikowany (7,7 g/dL) przy braku konieczności wykonywania przetoczeń w porównaniu do 0% pacjentów w grupie placebo. W grupie ekulizumabu liczba jednostek 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 w grupie leczonej ECU poprawę w zakresie stadium PChN osiągnęło 29,3% w porównaniu do 16,7% pacjentów z grupy placebo. Jednocześnie

w grupie ECU pogorszenie stadium PChN obserwowano u 4,9% pacjentów, natomiast w grupie placebo u 14,3% pacjentów. 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, $p < 0,001$.

Badania jednoramienne

Przeżycie całkowite określono 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. Ogólny stan zdrowia (QLQ-C30) oraz zmęczenie (FACIT-Fatigue) uległy poprawie w odniesieniu do wartości przed rozpoczęciem leczenia w badaniach jednoramiennych, w których raportowano te punkty końcowe. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe w badaniach bez grupy kontrolnej występowały rzadziej w czasie leczenia ekulizumabem w porównaniu do okresu przed leczeniem. Dla badania EXTENSION wskaźnik liczby zdarzeń na 100 pacjentolat uległ obniżeniu z 7,37 do 1,07 (w 36 mies.).

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu TRIUMPH ciężkie zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie placebo, do najczęściej raportowanych należały zaostrzenia PNH (1 w grupie ECU oraz 3 w grupie PLC). Pozostałe ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u pojedynczych pacjentów w badaniu. Żadne z ciężkich zdarzeń niepożądanych nie zostało ocenione jako związane z leczeniem. Do częściej występujących zdarzeń niepożądanych w grupie ekulizumabu należały m.in.: ból głowy, ból pleców, nudności czy zmęczenie, natomiast w grupie placebo częściej występowały m.in.: zakażenia górnych dróg oddechowych, infekcje wirusowe, zawroty głowy, ból brzucha oraz wymioty.

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.

Analiza ekonomiczna

Celem analizy jest ocena kosztów i konsekwencji finansowania ekulizumabu (Soliris) w ramach nowo utworzonego programu lekowego w populacji z napadową nocną hemoglobinurią (NNH, PNH, ang. paroxysmal nocturnal hemoglobinuria).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ekulizumabu w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania ECU vs BSC wyniósł ok. 2 852 tys. zł/QALY. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 967,80 zł. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Nie zidentyfikowano błędów, które mogłyby wpłynąć na przedstawione przez wnioskodawcę wyniki w sposób mogący zmienić wnioskowanie na temat opłacalności wnioskowanej technologii. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

Analiza wpływu na budżet

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych Soliris (ekulizumab) w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Soliris we wnioskowanym wskazaniu, roczne wydatki NFZ wzrosną w I roku refundacji o ok. 23,2 mln zł i o ok. 51,6 mln zł w II roku finansowania.

W wariantcie minimalnym uwzględniono, najniższą liczebność populacji docelowej wskazaną przez ekspertów ([redacted]).

Dodatkowo, w scenariuszu alternatywnym przedstawiono wyniki bez uwzględnienia bezpośrednich kosztów medycznych zakrzepicy i schyłkowej niewydolności nerek u chorych leczonych ekulizumabem i BSC (przy uwzględnieniu wielkości populacji z analizy podstawowej).

W perspektywie płatnika publicznego w wariantach minimalnym przewidywane wydatki wyniosą ok. 21,1 mln zł w I roku oraz 45,6 mln zł w II roku refundacji. W wariantach maksymalnym, przewidywane wydatki wyniosą natomiast 26,4 mln zł w I roku oraz 59,6 mln zł w II roku refundacji.

W ramach scenariusza dodatkowego wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia związane z wprowadzeniem finansowania ekulizumabu w ramach wnioskowanego programu lekowego oszacowano na 23,3 mln PLN w pierwszym roku oraz 51,7 mln PLN w drugim roku refundacji.

Uwagi do programu lekowego

Zasadnym wydaje się doprecyzowanie zapisu PL dotyczącego karmienia piersią o fragment zaczerpnięty z ChPL, tj. „należy zaprzestać karmienia piersią w czasie leczenia oraz przez 5 miesięcy po jego zakończeniu”. Jednocześnie, w opinii analityków Agencji wydaje się właściwym, aby zapis dotyczący karmienia piersią znalazł się także w Kryteriach kwalifikacji jako dodatkowe zastrzeżenie dotyczące leczenia ekulizumabem w omawianym programie lekowym.

Zgodnie z ChPL ciąża nie jest bezwzględnym przeciwwskazaniem do leczenia ekulizumabem. W sytuacji, gdy u ciężarnej kobiety z PNH wystąpi konieczność zastosowania ekulizumabu, zgodnie z ChPL będzie ona mogła ten lek otrzymać. W związku z powyższym, w opinii analityków Agencji omawiany zapis wprowadza niespójność w stosunku do pozostałych zapisów przedmiotowego programu lekowego oraz należałoby go doprecyzować. W opinii analityków Agencji bardziej zasadny byłby zapis: „wykonanie badania potwierdzającego lub wykluczającego ciążę”, gdyż dopiero jego wynik stanowi przesłankę do podjęcia dalszych decyzji dotyczących ewentualnego włączenia do programu lekowego.

Rekomendacje refundacyjne

Wśród rekomendacji znalazło się 8 negatywnych (Zorginstituut Nederland z 2016 r., SMC z 2010 i 2016 r., PHARMAC z 2013 r., NCPE z 2010 i 2013 r., CADTH z 2010 r. oraz PBAC z 2008 r.), głównie ze względu na nieopłacalność terapii.

AWMSG 2009 wydał rekomendację pozytywną z ograniczeniem (stosowanie ekulizumabu powinno być zindywidualizowane, AWMSG w okresie trzech lat przeanalizuje dowody w sprawie stosowania ekulizumabu). PBAC w 2010 i HAS w 2007 wydały pozytywne rekomendacje w sprawie finansowania leku ekulizumabu.

13. Źródła

Problem zdrowotny	
Spychalska 2013	Spychalska J, Brojer E., Nocna napadowa hemoglobinuria – patofizjologia, klasyfikacja i nowoczesna diagnostyka, Hematologia 2013, tom 4, nr 4, 301 – 320
Żupańska 2012	Żupańska B. et al. Nocna napadowa hemoglobinuria – wieloletnie obserwacje. Charakterystyka kliniczna i analiza wielkości klonu z defektem kotwicy glikozylfosfatydilinozytolowej (GPI). Acta Haematologica Polonica 2012 Jan 1.
Wróbel 2011	Wróblewska A. Nocna napadowa hemoglobinuria w świetle najnowszych doniesień, Hematologia 2011, tom 2, nr 4, 346 – 348
Badania pierwotne	
TRIUMPH	Hillmen P. et al. The complement inh bitor ekulizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med. 2006 Sep 21;355(12):1233-43. Hill A. et al. Effect of ekulizumab on haemolysis-associated nitric oxide depletion, dyspnoea, and measures of pulmonary hypertension in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol. 2010 May;149(3):414-25
PILOT	Hillmen P. et al. Effect of ekulizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med. 2004 Feb 5;350(6):552-9. Hill A. et al. Sustained response and long-term safety of ekulizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2005 Oct 1;106(7):2559-65.
SHEPHERD	Brodsky RA. et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor ekulizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2008 Feb 15;111(4):1840-7. Schubert J. et al. TRIUMPH Study Investigators. Ekulizumab, a terminal complement inhibitor, improves anaemia in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol. 2008 Jun;142(2):263-72.
EXTENSION	Hillmen P. et al. Effect of the complement inh bitor ekulizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2007 Dec 1;110(12):4123-8. Hillmen P. et al. Long-term effect of the complement inhibitor ekulizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Am J Hematol. 2010 Aug;85(8):553-9. Hillmen P. et al. Long-term safety and efficacy of sustained ekulizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol. 2013 Jul;162(1):62-73.
AEGIS	Kanakura Y. et al. Safety and efficacy of the terminal complement inhibitor ekulizumab in Japanese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the AEGIS clinical trial. Int J Hematol. 2011 Jan;93(1):36-46. Kanakura Y. et al. Long-term efficacy and safety of ekulizumab in Japanese patients with PNH: AEGIS trial. Int J Hematol. 2013 Oct;98(4):406-16.
Kim 2010	Kim JS. Et al. The use of the complement inhibitor ekulizumab (Soliris®) for treating Korean patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Korean J Hematol. 2010 Dec;45(4):269-74.
Reiss 2014	Reiss UM. Et al. Efficacy and safety of ekulizumab in children and adolescents with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Pediatr Blood Cancer. 2014 Sep;61(9):1544-50.
Kelly 2015	Kelly R.J. et al. Eculizumab in Pregnant Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, N Engl J Med. 2015 Sep 10;373(11):1032-39.
Kelly 2011	Kelly RJ., et al. Long-term treatment with Ekulizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. Blood 2011 Jun 23;117(25):6786-92.
Analiza ekonomiczna	
Hillmen 2010	Hillmen P. et al. Long-Term Effect of the Complement Inhibitor Ekulizumab on Kidney Function in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Am J Hematol 2010 Aug 1;85(8):553-9.
Hillmen 2007	Hillmen P. et al. Effect of the complement inh bitor Ekulizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2007 Dec 1;110(12):4123-8
Grzasczak 2012	Grzasczak W, Czupryniak L. et al. The cost-effectiveness of saxagliptin versus NPH insulin when used in combination with other oral antidiabetes agents in the treatment of type 2 diabetes mellitus in Poland. Diabetes Technol Ther. 2012 Jan;14(1):65-73.
Connock 2008	Connock M, Wang D, Fry-Smith A, Moore D. Prevalence and prognosis of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and the clinical and cost-effectiveness of Ekulizumab. Birmingham: University of Birmingham, Department of Public Health and Epidemiology. West Midlands Health Technology Assessment Collaboration Report; 69. 2008.
PHARMAC 2013	Preliminary economic analysis on Ekulizumab for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Technology Assessment Report No. 209. Pharmaceutical Management Agency. May 2013.
Coyle 2014	Coyle D, Cheung MC, Evans GA. Opportunity cost of funding drugs for rare diseases: the cost-effectiveness of Ekulizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Med Decis Making. 2014 Nov;34(8):1016-29.

Rekomendacje kliniczne	
DGHO 2015	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH), Guideline, marzec 2012
Parker 2011	Parker CJ. Management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of complement inhibitory therapy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011;2011:21-9
Rekomendacje refundacyjne	
AWMSG 2009	http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/117
AWMSG 2013	http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2007
HAS 2007	Haute Autorite de Sante, Commission de la transparence, SOLIRIS 300 mg, solution à diluer pour perfusion Boîte de 1 flacon de 30 ml (solution à 10 mg/ml) (CIP : 571-138-4), 24.10.2007 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-5024_soliris_.pdf (data dostępu: 02.09.2016)
CADTH 2010	https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Soliris_February_18_2010.pdf
SMC 2013	https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/eculizumab_Soliris_Non_Submission_FINAL_August_2013_for_website.pdf
SMC 2010	https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/eculizumab_Soliris_FINAL_AMENDED_11_July_2011_for_website.pdf
SMC 2016	https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/eculizumab_Soliris_PNH_FINAL_March_2016_for_website.pdf
Zorginstituut Nederland 2016	https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/publications-in-english/2016/1605-eculizumab-soliris-summary-report/1605-eculizumab-soliris-summary-report/eculizumab+%28Soliris%29+%28summary+report%29.pdf
NCPE 2013	National Centre for Pharmacoeconomics , Re-evaluation of the cost-effectiveness of Eculizumab (Soliris®) for the treatment of Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PNH) in the Irish Healthcare Setting, październik 2013
NCPE 2010	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) An Economic Evaluation of Eculizumab (Soliris®) for the treatment of Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PNH) in the Irish Healthcare Setting, marzec 2010
Pozostałe publikacje	
ChPL Soliris	Charakterystyka Produktu Leczniczego Soliris (data aktualizacji:30/03/2015)
MZ 190816	Obwieszczenie MZ z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2016 (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 79)

14. Załączniki

- Załącznik 1. Ekulizumab (Soliris) w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii. Analiza kliniczna. Warszawa, październik 2015
- Załącznik 2. Ekulizumab (Soliris) w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii. Analiza kosztów-konsekwencji. Warszawa, październik 2015
- Załącznik 3. Ekulizumab (Soliris) w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, październik 2015
- Załącznik 4. Eculizumab (Soliris) w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii. Analiza racjonalizacyjna. Warszawa, październik 2015
- Załącznik 5. Ekulizumab (Soliris) w leczeniu napadowej nocnej hemoglobinurii. Suplement do wniosku, 28 września 2016