



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 118/2016 z dnia 7 listopada 2016 roku

w sprawie oceny leku Soliris (ekulizumab) kod EAN: 5909990643776,  
w ramach programu lekowego „Leczenie nocnej napadowej  
hemoglobinurii (ICD-10 D59.5)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie 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)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem bardzo znacznego obniżenia ceny leku do wartości ją uzasadniającej. Rada zgłasza uwagi dotyczące kryteriów włączenia do leczenia oraz stosowania EKU profilaktycznie, uważając za konieczne:*

- 1. Doprecyzowanie kryteriów rozpoznania i kwalifikacji do leczenia tylko chorych z ciężką nocną napadową hemoglobinurią (NNH).*
- 2. Wątpliwości budzi zbyt niski procent komórek krwi (granulocytów?) z obecnością klonu NNH (>1%). Uważa się, że EKU jest wskazany tylko w postaci klasycznej NNH, czyli wykazującej ponad 50% granulocytów z obecnością klonu NNH.*
- 3. Kryterium zmęczenia jest bardzo subiektywne i nie powinno być włączone do wskazań, szczególnie do leczenia podtrzymującego, do którego kwalifikacje powinny być zawężone do przypadków nawrotowej zakrzepicy i uszkodzenia narządów, związanych z nawrotami znacznie nasilonej hemolizy.*
- 4. U chorych otrzymujących leczenie podtrzymujące EKU powinno się co 6-12 miesięcy wykonywać cytometrię na obecność dużego odsetka leukocytów z genem NNH.*
- 5. Rada zwraca uwagę, że każde z trzech powikłań (niewydolność nerek, nadciśnienie płucne i znaczne zmęczenie ocenione wg FACIT upośledzające codzienną aktywność) może wystąpić z innych przyczyn niż hemoliza, a do programu powinno się kwalifikować tylko chorych z powikłaniami związanymi z NNH. Niejasne jest też określenie „niewydolność nerek”, które wymaga doprecyzowania.*



6. Rada przychyliła się do wniosku jednego z Konsultantów, że do programu powinno się kwalifikować chorych, u których nie można wykonać allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych, z powodu braku zgodnego dawcy lub przeciwwskazań do transplantacji.
7. Włączenie do leczenia podtrzymującego tylko chorych uzależnionych od transfuzji, z nawrotem zakrzepicy lub innych poważnych zdarzeń naczyniowych albo uszkodzenia narządów i wykazaniem niemożności wykonania allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych.
8. Uściślenie kryteriów wyłączenia, w odniesieniu do karmienia piersią.
9. Doprecyzowanie badań wstępnych, dotyczących wykluczenia ciąży.

#### **Uzasadnienie**

Zespół hemolityczno-mocznicowy (haemolytic-uremic syndrome; HUS) jest to ciężka niedokrwistość hemolityczna o etiologii nieimmunologicznej, spowodowana mikroangiopatią zakrzepową z małopłytkowością i dominującymi w obrazie klinicznym ostrym uszkodzeniem nerek. Typowa postać biegunkowa HUS występuje wskutek zakażenia bakteriami. Atypowa (niebiegunkowa) postać HUS (aHUS) spowodowana jest nadmierną aktywacją dopełniacza, który uszkadza śródbłonek naczyń, co powoduje powstawanie zakrzepów w drobnych naczyniach różnych narządów, głównie nerek. W ~60% przypadków przyczyną choroby są wrodzone mutacje genetyczne czynników hamujących aktywację alternatywnej drogi dopełniacza. W ~40% przypadków przyczyna nadmiernej aktywacji dopełniacza jest nieznana.

Roczna zapadalność na aHUS wynosi ~0,2-0,7/100 000 (brak polskich danych).

Dotychczasowe metody leczenia aHUS to: wlewy/wymiany osocza i dializy oraz inne sposoby najlepszego leczenia objawowego (BSC).

Soliris (ekulizumab, Eku) jest to przeciwciało przeciwko końcowej składkowej dopełniacza C5, które hamuje jej aktywność. Skuteczność leku wykazują 4 pierwotne prospektywne jednoramienne badania, bez grupy kontrolnej (C08-002, C08-003, C10-003 i C10-004) oraz 1 obserwacyjne badanie retrospektywne (C09-001). Wykazują one m.in.: skuteczności leczenia Eku i zmniejszenie ilości nawrotów aHUS, poprawę jakości życia pacjentów oraz zmniejszenie ilości procedur BSC. Wyniki badania C10-003, wykonanego na populacji pediatrycznej, są zbieżne z wynikami badań wykonanych na populacji mieszanej (C08-002 i C08-003) oraz u dorosłych pacjentów (C10-004). Nie ma jednak badań porównujących wnioskowany produkt leczniczy z BSC.

Brak randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych nie pozwala na ostateczne wnioskowanie o wpływie Eku na skuteczność i bezpieczeństwo oraz przeżycie chorych. Dostępne badania zostały przeprowadzone na niewielkich grupach pacjentów, przez co nie było możliwe określenie subpopulacji odnoszących największe korzyści z leczenia (m.in. w zależności

od występujących mutacji genetycznych składowych układu dopełniacza). Należy jednak zwrócić uwagę, że małą liczebność badań można uzasadnić ultrazadkiem charakterem omawianej jednostki chorobowej.

W przedstawionych badaniach klinicznych łącznie raportowano wystąpienie 3 zgonów z powodu: krwotoku jelitowego, udaru i rozwarstwienia tętnicy szyjnej. Prawie wszyscy pacjenci z aHUS zgłaszali zdarzenia niepożądane, lecz tylko niektóre z nich zostały uznane przez badaczy za związane z EKU. Nie zidentyfikowano różnic w bezpieczeństwie w obrębie różnych grup wiekowych (w tym u dzieci) lub w obrębie innych subpopulacji.

We wszystkich ocenianych badaniach klinicznych raportowano przerwanie leczenia EKU przez ok. 30% pacjentów. Nie ma dostępnych dowodów naukowych pozwalających na wiarygodną ocenę profilu bezpieczeństwa EKU w długoterminowej obserwacji.

Oceniana technologia medyczna była skuteczniejsza i droższa od BSC. Zarówno w analizie podstawowej, jak i w analizie wrażliwości ICUR przekraczał obowiązujący próg o kilkanaście do kilkudziesięciu tysięcy. Podstawowym ograniczeniem analizy był brak badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje, niska jakość dostępnych dowodów naukowych oraz brak badań długookresowych, przez co oszacowania ICUR obarczone są niepewnością. Populację z aHUS określono na [redacted] osób, z czego EKU miałby być stosowany u [redacted] chorych w kolejnych dwóch latach. Według obliczeń wnioskodawcy w wariantcie podstawowym finansowanie ekulizumabu w ramach przedmiotowego programu lekowego spowoduje dodatkowe koszty z perspektywy NFZ w wysokości 16,42 mln zł w I roku i 35,62 mln zł w II roku analizy, przy założeniu, że nowo włączani pacjenci są kwalifikowani do leczenia w połowie roku. W wariantach skrajnych wartości te wyniosły od 13,13 do 19,93 mln zł w I roku i od 28,78 do 42,87 mln zł.

Głównym ograniczeniem przedstawionych wyników były niepewne dane wejściowe/założenia, które mogły zaniżyć obliczone zużycie leku, a tym samym wydatki ponoszone przez NFZ. Wnioskodawca zwrócił także uwagę na niepewną liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia ekulizumabem w kolejnych latach.

Odnaleziono 9 rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Soliris w leczeniu aHUS z 6 krajów. Francuski HAS rekomendował refundację wnioskowanej technologii lekowej, ze względu na jej istotną rzeczywistą korzyść, status leku sierociego oraz brak alternatywnych produktów leczniczych. Angielski NICE, walijski AWMSG i australijski PBAC zalecały refundację niniejszej technologii lekowej pod określonymi warunkami dotyczącymi głównie prowadzenia i nadzorowania leczenia. NICE zaznaczył także, że należy ustalić warunki, które przyczynią się do zmniejszenia kosztów terapii dla płatnika.

W rekomendacjach tych zwrócono głównie uwagę na skuteczność terapii ekulizumabem. Szkocki SMC i kanadyjski CDEC nie rekomendowały refundacji wnioskowanej technologii lekowej, ze względu na, odpowiednio, brak wiarygodnej analizy ekonomicznej i niewystarczające uzasadnienie kosztów leczenia lub ograniczenia dostępnych danych, co uniemożliwiało określenie klinicznej korzyści ekulizumabu.

Rada zgłasza następujące uwagi do zapisów programu lekowego:

I Ad. Kryteria kwalifikacji:

A. Pierwszym kryterium kwalifikacyjnym jest „zdiagnozowana NNH z obecnością klonu NNH >1% oznaczonego w badaniu cytometrii przepływowej i co najmniej jeden z poniższych:

1) objawy hemolizy związane z NNH oraz (łącznie):

a) aktywnością dehydrogenazy mleczanowej (LDH)  $\geq 1,5$  przekraczająca górną granicę normy,

b) co najmniej jedno z powikłań związanych z hemolizą: niewydolność nerek, nadciśnienie płucne i znaczne zmęczenie ocenione wg FACIT upośledzające codzienną aktywność”.

Wątpliwości budzi zbyt niski procent komórek krwi (granulocytów?) z obecnością klonu NNH (>1%). Uważa się, że EKU jest wskazany tylko w postaci klasycznej NNH, czyli wykazującej ponad 50% granulocytów z obecnością klonu NNH (czyli nie zawierających w błonie komórkowej GPI Anchoring Proteins; GPI-APs). Leku nie stosuje się w postaci subklinicznej oraz wtórnej do aplazji szpiku lub zespołu mielodysplastycznego, w której procent granulocytów bez GPI-APs wynosi <10%. Postać ta leczona jest przeszczepieniem komórek hematopoetycznych lub lekami immunosupresyjnymi. Warunkiem leczenia powinno być duże nasilenie objawów hemolizy, uzależniającej chorego od transfuzji. Kryterium zmęczenia jest bardzo subiektywne i nie powinno być włączone do wskazań, szczególnie do leczenia podtrzymującego, do którego kwalifikacje powinny być zawężone do przypadków nawrotowej zakrzepicy i uszkodzenia narządów, związanych z nawrotami znacznie nasilonej hemolizy. U chorych otrzymujących leczenie podtrzymujące EKU powinno się co 6-12 miesięcy wykonywać cytometrię na obecność dużego % leukocytów z genem NNH.

Rada zwraca uwagę, że każde z trzech wymienionych w punkcie b powikłań może wystąpić z innych przyczyn niż hemoliza, a do programu powinno się kwalifikować tylko chorych z powikłaniami związanymi z NNH. Niejasne jest też określenie „niewydolność nerek”, które wymaga doprecyzowania.

Rada przychyliła się do wniosku jednego z Konsultantów, że do programu powinno się kwalifikować chorych, u których nie można wykonać

*allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych, z powodu braku zgodnego dawcy lub przeciwwskazań do transplantacji.*

*B. Obecne zapisy programu mówią, że 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 EKU.*

*Wskazują one także na wykonywanie obowiązkowego szczepienia przeciw meningokokom, lub, w przypadku konieczności wdrożenia leczenia przed upływem 2 tygodni po wykonaniu szczepienia przeciw meningokokom, zastosowania profilaktyki antybiotykowej.*

*Podpunkty te powinny stanowić dodatkowe zastrzeżenia/uwagi brane pod uwagę przy kwalifikacji, a nie – jak można wnioskować z obecnego zapisu – jedno z kryteriów kwalifikacji do przedmiotowego programu.*

*Przed zastosowaniem EKU u dzieci wskazane (konieczne?) jest ich zaszczepienie także przeciwko pneumokokom i Haemofilus influenzae.*

### *II Ad. Kryteria wyłączenia*

*W charakterystyce produktu leczniczego (ChPL) produktu leczniczego Soliris wskazano, że „nie wiadomo, czy EKU 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 programu lekowego dotyczącego karmienia piersią o fragment zaczerpnięty z CHPL, tj. „należy zaprzestać karmienia piersią w czasie leczenia oraz przez 5 miesięcy po jego zakończeniu.”. Zapis dotyczący karmienia piersią powinien znaleźć się także w kryteriach kwalifikacji.*

### *III. Ad. Badania przy kwalifikacji*

*2) wykluczenie ciąży u kobiet w wieku rozrodczym zgodnie z ChPL, ciąża nie jest bezwzględnym przeciwwskazaniem do leczenia EKU, więc gdy u ciężarnej kobiety z NNH wystąpi konieczność zastosowania leku, będzie ona mogła go otrzymać. Zapis wprowadza niespójność, więc trzeba go doprecyzować. 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.*

*Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie EKU w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania EKU 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 proggu, 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.*

*Finansowanie produktu leczniczego Soliris we wnioskowanym wskazaniu spowoduje, że w wariancie minimalnym przewidywane wydatki wyniosą ok. 21,1mln zł w I roku oraz 45,6 mln zł w II roku refundacji. W wariancie 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 EKUu w ramach wnioskowanego programu lekowego oszacowano na 23,3 mln Zł w pierwszym roku oraz 51,7 mln Zł w drugim roku refundacji.*

*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 EKUu powinno być zindywidualizowane). PBAC w 2010 i HAS w 2007 wydały pozytywne rekomendacje w sprawie finansowania leku.*

*Soliris jest refundowany w 26 krajach EU i EFTA, w tym w Słowenii.*

.....

Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości

prof. Rafał Suwiński

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr: OT.4351.28.2016 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Soliris (ekulizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (ICD-10 D59.5)”. 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 SASo 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