



## **Rekomendacja nr 69/2016**

**z dnia 10 listopada 2016**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Soliris (ekulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg (10 mg/ml), 30 tabl. w ramach programu lekowego „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D 59.3)”**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Soliris (ekulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg (10 mg/ml), 30 tabl. w ramach programu lekowego „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D 59.3)

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

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

Podstawowym ograniczeniem dotyczącym skuteczności wnioskowanej terapii jest brak randomizowanych badań klinicznych potwierdzających jej efektywność. Wszystkie przedstawione w ramach analizy klinicznej badania były jednoramienne. Jednakże, zaprezentowane badania wskazują na pozytywny wpływ ekulizumabu na przebieg aHUS m.in.: zmniejszenie ilości i wyleczenie mikroangiopatii zakrzepowej, poprawę jakości życia pacjentów oraz zmniejszenie ilości procedur standardowej opieki medycznej (BSC) stosowanych u pacjentów w trakcie terapii ekulizumabem.

Dodatkowo, w badaniach włączonych do analizy klinicznej uczestniczyło niewielu pacjentów w wieku < 12 lat, w związku z czym wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania ekulizumabu w tej grupie chorych jest ograniczone (proponowany program lekowy nie posiada ograniczeń wiekowych).

ICUR oszacowany przez wnioskodawcę przekracza dopuszczalny próg prawie 21 krotnie. Co wskazuje na wysoką nieoptycalność omawianej technologii. Dodatkowo interpretując ten wynik należy mieć na uwadze, że model nie został zaprojektowany na podstawie randomizowanego badania. Dane dotyczące skuteczności wnioskowanej terapii zaczerpnięto z badań jednoramiennych, a w związku z faktem iż brak jest badań eksperymentalnych odnoszących się do skuteczności komparatora, to dane o jego skuteczności zaczerpnięto z



rejestrów. Dlatego też uzyskany wynik może nie odzwierciedlać rzeczywistości płatnika publicznego.

Analiza wpływu na budżet, przedstawiona przez wnioskodawcę, wskazała na obciążenie budżetu płatnika publicznego na poziomie 16,42 mln PLN w 1 roku oraz 35,62 mln PLN w 2 roku. Jednakże w modelu wnioskodawcy zidentyfikowano obszar niepewności odnoszący się do: zużycia ekulizumabu w I roku finansowania, masy ciała pacjentów, braku uwzględnienia kosztów przetoczenia osocza. Dlatego też przetestowano ich wartości alternatywne, spowodowało to uzyskanie wyższych wyników od przedstawionych powyżej (33,13 mln PLN w I roku i do 43,81 mln PLN w II roku).

W związku z powyższym należy więc zauważyć, że w każdej z przedstawionych analiz znajdują się znaczne ograniczenia odnoszące się do wiarygodności oraz niepewności przedstawionych wyników. Dlatego też zasadnym wydaje się aby wnioskodawca zaproponował instrument podziału ryzyka odnoszący się do każdego obszaru. W odniesieniu do analizy klinicznej oraz ekonomicznej odpowiednim wydaje się mechanizm oparty o efekty zdrowotne tzn. że w przypadku nieosiągnięcia pożądanego efektu koszty leczenia pokrywa, w całości bądź części, wnioskodawca. Natomiast odnośnie analizy wpływu na budżet zasadnym wydaje się aby wnioskodawca zaproponował mechanizm zabezpieczający budżet płatnika np. poprzez instrument podziału ryzyka oparty o umowę limitującą zużycie (cap).

**Podkreślenia wymaga fakt, że zgodnie z podejściem egalitarnym, należy dążyć do zrównania możliwości terapeutycznych również tych pacjentów, którzy z uwagi na rzadkość występowania choroby mają ograniczone możliwości terapeutyczne, a wszystkie rekomendacje kliniczne rekomendują zastosowanie ekulizumabu jako leczenie z wyboru pacjentów z aHUS. Dlatego też Prezes Agencji w sytuacji zapewnienia przez wnioskodawcę wyżej omówionych mechanizmów podziału ryzyka, rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Soliris w ramach programu „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D 59.3)”**

#### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Soliris (ekulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg (10 mg/ml), 30 tabl kod EAN: 5909990643776, cena zbytu netto:                     , w ramach programu lekowego „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D 59.3).

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w ramach programu lekowego z poziomem odpłatności dla pacjenta bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej.

W ramach wniosku nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka.

#### **Problem zdrowotny**

Zespół hemolityczno-mocznicowy (HUS) to ciężka niedokrwistość hemolityczna o etiologii nieimmunologicznej, spowodowana mikroangiopatią zakrzepową z małopłytkowością, z dominującymi w obrazie klinicznym upośledzeniem czynności nerek. Zespół hemolityczno-mocznicowy jest wywoływany przez bakterie wytwarzające werotoksynę (enterokrwotoczny szczep *Escherichia Coli*, serotyp O157:H7 lub O104:H4 lub Shigella).

W atypowej postaci HUS (aHUS) dochodzi do niekontrolowanej aktywacji dopełniacza drogą alternatywną w wyniku mutacji genów kodujących białka uczestniczące w hamowaniu tej aktywacji lub na skutek tworzenia się autooprzeciwciał przeciwko czynnikowi H. Przebieg kliniczny aHUS jest znacznie

cięższy niż postaci typowej HUS. W obrazie klinicznym dominuje niedokrwistość hemolityczna, małopłytkowość i niewydolność nerek, często z nadciśnieniem tętniczym i gorączką. Zmiany zakrzepowe lokalizują się w nerkach, ale u 30% chorych obejmują również naczynia mózgu, serca, płuc i trzustki.

Zapadalność na HUS w krajach Europy Zachodniej i Ameryki Północnej szacuje się obecnie na 2-7/100 000. Atypowa postać HUS (aHUS) występuje w około 5-10% przypadków (zapadalność ~0,2-0,7/100 000). U podłoża tej postaci choroby w około 60% przypadków leżą wrodzone mutacje genetyczne w obrębie alternatywnej drogi aktywacji dopełniacza. W około 40% przypadków przyczyna aHUS jest nieznana.

W ciągu 3 lat od zachorowania na aHUS do ciężkiej niewydolności nerek lub zgonu dochodzi u 53% chorych z rodzinną postacią choroby i u 37% chorych z postacią sporadyczną. Rokowanie jest szczególnie niekorzystne u chorych z mutacjami czynnika H dopełniacza.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, wydanymi przed rejestracją leku Soliris we wnioskowanym wskazaniu, jedynymi metodami leczenia wymienianymi w publikacjach był: wymiany/wlewy osocza, dializy, przeszczepy nerek, natomiast w dokumentach wydanych po rejestracji, zalecanym leczeniem I linii jest ekulizumab.

Aktualnie w Polsce ze środków publicznych finansowane są m.in.: następujące świadczenia, stosowane w leczeniu pacjentów z aHUS:

- wymiany/wlewy osocza w trybie hospitalizacji,
- dializy (hemodializy i dializy otrzewnowe) w warunkach domowych lub ambulatorium,
- przeszczepy nerek w trybie hospitalizacji.

Zasady finansowania tych świadczeń są regulowane zgodnie z treścią zarządzeń Prezesa NFZ nr: 71/2016/DSOZ i 73/2016/DSOZ.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Ekulizumab jest inhibitorem końcowej fazy aktywacji dopełniacza, który wiąże się z białkiem C5 dopełniacza.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) wnioskowany lek jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów dorosłych i dzieci z:

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

Wnioskowane wskazanie jest tożsame z drugim z wymienionych wskazań rejestracyjnych.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

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

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił:

- 4 pierwotne prospektywne jednoramienne badania bez grupy kontrolnej:
  - C08-002 – jednoramienne otwarte badanie, do którego włączono 17 pacjentów. Leczenie w ramach badania trwało 26 tygodni, z możliwością przedłużenia;
  - C08-003 – jednoramienne otwarte badanie, do którego włączono 20 pacjentów. Leczenie w ramach badania trwało 26 tygodni, z możliwością przedłużenia;
  - C10-003 – jednoramienne otwarte badanie, do którego włączono 22 pacjentów. Leczenie w ramach badania trwało 26 tygodni, z możliwością przedłużenia o 2 lata;
  - C10-004 – jednoramienne otwarte badanie, do którego włączono 41 pacjentów. Leczenie w ramach badania trwało 26 tygodni, z możliwością przedłużenia o 2 lata;
- 1 obserwacyjne badanie retrospektywne:
  - C09-001 – retrospektywne badanie obserwacyjne na podstawie dokumentacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ekulizumabu we wskazaniu leczenia aHUS między 2007 r. a grudniem 2009 r. poza badaniami klinicznymi sponsorowanymi przez Alexion. Włączono do niego 30 pacjentów.

#### Skuteczność

Poniżej przedstawiono wyniki dla najdłuższego dostępnego horyzontu czasowego.

W ramach dostępnych badań uzyskano następujące wyniki przedstawiające zmianę względem wartości początkowej:

- Liczba pacjentów bez zdarzeń mikroangiopatii zakrzepowej (TMA):
  - C08-002 (3 lata) – 15 pacjentów (88% [95%CI: 64; 99]);
  - C08-003 (3 lata) – 19 pacjentów (95% [95%CI: 75; 100]);
  - C10-003 (13 mies.) – 21 pacjentów (95% [95%CI: 77; 100]);
  - C10-004 (11,9 mies.) – 37 pacjentów (90% [95%CI: 77; 97]);
  - C09-001 (26 tyg.) – 20 pacjentów (67% [95%CI: 43; 83]);
- Liczba pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie mikroangiopatii zakrzepowej:
  - C08-002 (100 tyg.) – 13 pacjentów (76% [95%CI: 50; 93]);
  - C08-003 (100 tyg.) – 11 pacjentów (55% [95%CI: 32; 77]);
  - C10-003 (13 mies.) – 15 pacjentów (68% [95%CI: 45; 86]);
  - C09-001 (26 tyg.) – 10 pacjentów (33% [nie podano]);
- Zmiana jakości życia (EQ-5D) względem wartości początkowej – średnia zmiana:
  - C08-002 (3 lata) – 0,29 (95%CI: 0,28; 0,30);
  - C08-003 (3 lata) – 0,16 (SD=0,24);
- Zmiana liczby płytek krwi względem wartości początkowej:
  - C08-002 (3 lata) –  $136 \times 10^9/L$  (SD=41);

- Liczba pacjentów z normalizacją liczby płytek krwi:
  - C08-002 (100 tyg.) – 15 pacjentów (88% [95%CI: 64; 99]);
  - C08-003 (100 tyg.) – 18 pacjentów (90% [95%CI: 68; 99]);
  - C10-003 (13 mies) – 21 pacjentów (95% [95%CI: 71; 99]);
  - C10-004 (11,9 mies) – 40 pacjentów (98% [95%CI: 87; 100]);
  - C09-001 (26 tyg.) – 25 pacjentów (83% [95%CI: 65; 95]);
- Częstość interwencji w przypadku wystąpienia zakrzepowej mikroangiopatii, przed leczeniem ekulizumabem – liczba wymian/wlewów osocza (PE/PI) oraz dializ na pacjentodzień:
  - C08-002 – 0,88 (95%CI: 0,04; 1,59);
  - C08-003 – 0,23 (95%CI: 0,05; 1,09);
  - C09-001 – 0,34 (95% CI: 0,00; 2,38);
- Częstość interwencji w przypadku wystąpienia zakrzepowej mikroangiopatii, podczas leczenia ekulizumabem - liczba wymian/wlewów osocza (PE/PI) oraz dializ na pacjentodzień:
  - C08-002 (3 lata) – 0 (95%CI: 0; 0,31);
  - C08-003 (100 tyg.) – 0;
  - C09-001 (26 tyg.) – 0 (95%CI: 0; 0,41);
- Liczba pacjentów z poprawą PChN  $\geq 1$  stadium:
  - C08-002 (3 lata) – 13 pacjentów (76% [95%CI: 50; 93]);
  - C08-003 (3 lata) – 12 pacjentów (60% [95%CI: 36; 81]);
  - C09-001 (26 tyg.) – 12 pacjentów (40% [95%CI: nie podano]);
- Zmiana eGFR względem wartości początkowej - średnia zmiana w mL/min/1.73m<sup>2</sup>:
  - C08-002 (3 lata) – 54 (95%CI: 12; 96);
  - C08-003 (3 lata) – 4 (95%CI: -13; 21);
- Liczba pacjentów z poprawą czynności nerek (eGFR)  $\geq 15$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>:
  - C08-002 (3 lata) – 10 pacjentów (59% [95%CI: 33; 82]);
  - C08-003 (3 lata) – 8 pacjentów (40% [95%CI: 19; 64]);
  - C10-003 (13 mies.) – 19 pacjentów (86% [95%CI: 65; 97]);
  - C10-004 (11,9 mies.) – 25 pacjentów (61% [95%CI: 45; 76]);
  - C09-001 (26 tyg.) – 11 pacjentów (37% [95%CI: nie podano]);
- Liczba pacjentów z całkowitą normalizacją parametrów hematologicznych:
  - C10-003 (13 mies.) – 20 pacjentów (91% [95%CI: 71; 99]);
  - C10-004 (11,9 mies.) – 40 pacjentów (98% [95%CI: 87; 100]);
- Liczba pacjentów z obniżeniem stężenia kreatyniny o co najmniej 25% w porównaniu do stanu początkowego:
  - C10-003 (13 mies.) – 16 pacjentów (73% [95%CI: 50; 89]);
- Liczba pacjentów bez zdarzeń wymagających wdrożenia dializ:

- C10-003 (13 mies.) – 22 pacjentów (100% [95%CI: 85; 100]);
- C10-004 (11,9 mies.) – 36 pacjentów (88% [95%CI: 74; 96]);
- Liczba pacjentów bez zdarzeń wymagających wdrożenia leczenia z zastosowaniem osocza (PE/PI):
  - C10-003 (13 mies.) – 21 pacjentów (95% [95% CI:71; 99]);
  - C10-004 (11,9 mies.) – 29 pacjentów (71% [95% CI:55; 84]);
- Liczba pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie mikroangiopatii zakrzepowej z zachowaniem czynności nerek:
  - C10-004 (11,9 miesięcy) – 33 pacjentów (80% [95% CI:65-91]);

### Bezpieczeństwo

W ramach włączonych do analizy badań, łącznie raportowano wystąpienie 3 zgonów:

- 1 pacjent z badania C08-003 zmarł 1,9 r. od rozpoczęcia leczenia ekulizumabem (w trakcie okresu *follow-up*) z powodu powikłań w postaci krwotoku jelitowego;
- 2 pacjentów z badania C09-001 zmarło z powodu: udaru i rozwarstwienia tętnicy szyjnej.

W ciągu 2 lat u wszystkich uczestników badań C08-002 i C08-003 wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u wszystkich pacjentów z badania C08-002 i 12 (60%) pacjentów z badania C08-003. W badaniach C08-002 i C08-003 nie raportowano wystąpienia zakażeń meningokokowych. U 6 pacjentów z badania C08-002 oraz 2 pacjentów z badania C08-003, którzy przerwali leczenie ekulizumabem, nie zostały zgłoszone żadne objawy TMA w ciągu 8 tygodni obserwacji. W trakcie trwania aktywnej fazy leczenia powyższych badań nie raportowano śmierci uczestników.

Najczęściej występującymi (u  $\geq$  10% pacjentów) zdarzeniami niepożądanymi uznanymi przez badaczy za jednoznacznie, prawdopodobnie lub możliwie związane z leczeniem ekulizumabem były:

- w badaniu C08-002: nadciśnienie złośliwe, nadciśnienie, leukopenia, nudności, wymioty;
- w badaniu C08-003: grypa, zapalenie otrzewnej, miażdżyca żył w miejscu infuzji, kaszel lub kaszel produktywny, bóle głowy, leukopenia, limfopenia.

W badaniu C10-003 zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 20 pacjentów (91%). Większość zdarzeń miało nasilenie łagodne lub umiarkowane, natomiast 3 zostały oceniane jako ciężkie: niewydolność szpiku kostnego, złamanie nadgarstka oraz ostra niewydolność oddechowa. Zdarzenia te nie zostały sklasyfikowane jako powiązane z stosowaniem ekulizumabu. Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 13 pacjentów (59%), przy czym w 1 przypadku (pobudzenie o umiarkowanym nasileniu) doprowadziło ono do przerwania leczenia ekulizumabem. U 9 pacjentów występujące działania niepożądane uznano za powiązane ze stosowaniem ekulizumabu. W badaniu nie raportowano zakażeń meningokokowych ani śmierci uczestników.

U wszystkich uczestników badania C10-004 (n=40) wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane związane z leczeniem. Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 18 chorych (44%). Wystąpiły 2 przypadki zakażeń meningokokowych, przy czym u jednego pacjenta doprowadziło ono do konieczności przerwania terapii ekulizumabem. U 4 pacjentów występujące działania niepożądane uznano za powiązane ze stosowaniem ekulizumabu. W badaniu nie raportowano śmierci uczestników.

Najczęściej występującymi (u  $\geq$  15% pacjentów) zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były:

- w badaniu C10-003: gorączka, kaszel, ból brzucha, biegunka, infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardzieli, wymioty;
- w badaniu C10-004: bóle głowy, biegunka, obrzęk obwodowy, kaszel, anemia, bóle stawów, gorączka, nadciśnienie, zapalenie nosogardzieli, zakażenie dróg moczowych.

#### Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- ze względu na długość czasu obserwacji (26 tygodni) nie oceniano wpływu EKU na przeżycie całkowite;
- brak jest randomizowanych badań klinicznych potwierdzających skuteczność wnioskowanej terapii;
- w ramach badań włączonych do analizy klinicznej uczestniczyło niewielu pacjentów w wieku < 12 lat, w związku z czym wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania ekulizumabu w tej grupie chorych jest ograniczone;
- brak jest danych długoterminowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa odnośnie utrzymywania się efektu leczenia czy też tego czy terapia jest bezpieczna.

#### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka (RSS – ang. *risk sharing scheme*).

#### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Aktualny próg opłacalności wynosi 125 955 zł (3 x 41 985 zł)*

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

W celu oceny opłacalności wnioskowanej technologii wnioskodawca przedstawił analizę kosztów-użyteczności w dożywotnym horyzoncie czasowym (70 lat) z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent). Za komparatora dla wnioskowanej technologii uznano leczenie podtrzymujące (BSC – ang. *best supportive care*). Uwzględniono następujące koszty:

- koszty leków i ich podania;
- koszty monitorowania leczenia;

- koszty programu lekowego;
- koszty szczepienia przeciwko meningokokom;
- koszty stanu zdrowia;
- koszty wymiany osocza.

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

Zgodnie z oszacowaniami ICUR wyniósł:

- z perspektywy płatnika publicznego: 2 639 754 PLN/QALY;
- z perspektywy wspólnej: 2 639 962 PLN/QALY

Natomiast cena progowa:

- z perspektywy płatnika publicznego: 1 024,17 PLN;
- z perspektywy wspólnej: 1 022,38 PLN.

Zgodnie z przedstawionymi przez wnioskodawcę wynikami analizy wrażliwości największy wpływ na wyniki zdrowotne i koszty (zarówno z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej) ma wartość przyjętej stopy dyskontowania oraz horyzontu czasowego:

- koszty 5%, efekty 0,0%:
  - z perspektywy NFZ – ICUR 1 245 711 PLN/QALY, a cena progowa 2 241,68 PLN;
  - z perspektywy wspólnej – ICUR 1 245 809 PLN/QALY, a cena progowa 2 239,88 PLN;
- 3 letni horyzont czasowy:
  - z perspektywy NFZ – ICUR 5 381 820 PLN/QALY, a cena progowa 1 046,27 PLN;
  - z perspektywy wspólnej – ICUR 5 381 522 PLN/QALY, a cena progowa 1 047,50 PLN;

#### *Ograniczenia analizy*

Podstawą analizy ekonomicznej są wyniki analizy klinicznej, dlatego też wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewności oszacowań, dotyczących skuteczności wnioskowanej technologii, mają zastosowanie do oceny efektywności. Dlatego też podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych wyników jest fakt, że brak jest badań porównujących skuteczność wnioskowanej technologii z komparatorem. Skuteczność Eku oparto na badaniach jednoramiennych.

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- wątpliwości budzi sposób obliczania użyteczności poszczególnych stanów zdrowia. Wartości z początku badania zostały założone dla komparatora, a w przypadku ekulizumabu do wartości dla poszczególnych stanów dodano inkrement z końca badania. Takie podejście może powodować podwójne naliczanie korzyści ze stosowania ekulizumabu z jednej strony przez późniejsze przechodzenie do cięższych stanów zdrowia i z drugiej strony przez dodatkowy inkrement. Podobnie jak w przypadku skuteczności przewaga dotycząca jakości życia nie została udowodniona w badaniach eksperymentalnych;
- brak jest badań eksperymentalnych odnoszących się do skuteczności komparatora. Dane o skuteczności BSC zaczerpnięto z rejestrów.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm)**



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

W związku z brakiem przedstawienia randomizowanego badania klinicznego wykazującego wyższość ekulizumabu nad komparatorem zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. Jednakże w związku z kosztami administracyjnymi cena wynikająca z ww. zapisu musiałaby być ujemna. W sytuacji gdy pominięto koszty administracyjne (pozostałe wartości w modelu wnioskodawcy pozostają niezmienione) to urzędowa cena zbytu wyliczona zgodnie z art. 13 wynosi 246,46 PLN.

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

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

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

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

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

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

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

- koszt ekulizumabu i jego podania;
- koszt kwalifikacji do programu;
- koszt szczepień,
- koszt monitorowania leczenia;
- koszty stanu zdrowia;
- koszty wymiany osocza (plazmaferezy).

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

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

- 16,42 mln PLN w 1 roku;
- 35,62 mln PLN w 2 roku.

*Ograniczenia analizy*

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- w analizie wnioskodawcy nie uwzględniono kosztów wlewu osocza w ramach terapii wspomagającej. Komparator zdefiniowany przez wnioskodawcę zawierał m.in. wlewy osocza i/lub wymianę osocza. Ponadto ekspert kliniczny, wskazał stosowanie cyklicznych wlewów osocza oraz powtarzalne plazmaferezy jako leczenie, które może być zastąpione przez ekulizumab. Podobnie dane NFZ wskazywały, że pacjenci przyjmowali plazmaferezę, plazmaferezę z wlewami osocza lub wlewy osocza. Tym samym postępowanie przyjęte przez wnioskodawcę zawyża koszty terapii wspomagającej;
- w analizie przyjęto, że nowi pacjenci będą włączani do programu lekowego sukcesywnie, więc będą przyjmować ekulizumab tylko przez pół roku (dotyczy to zarówno pierwszego, jak i drugiego roku). O ile takie podejście jest prawdopodobne w kolejnych latach finansowania programu, o tyle wydaje się, że w pierwszym roku jego funkcjonowania zdiagnozowani chorzy, kwalifikujący się do tego leczenia będą włączani szybciej (zaraz po jego rzeczywistym uruchomieniu). Podejście przyjęte w analizie wnioskodawcy nie jest konserwatywne z punktu widzenia interwencji i może zaniżać zużycie leku;
- w modelu założono także, że odsetek pacjentów z masą ciała >40 kg będzie odpowiadał pacjentom dorosłym, tym samym wartość ta może być niedoszacowana, gdyż osoby z populacji pediatrycznej również mogą osiągać wagę >40 kg.

#### *Obliczenia własne Agencji*

W związku z niepewnością danych wejściowych do modelu przetestowano ich wartości alternatywne:

- 1) odsetki masy ciała pacjentów z wnioskowanej populacji określone przez eksperta klinicznego:
  - osoby z masą ciała między 5 a ≤10 kg: 9,52%;
  - osoby z masą ciała między 10 a ≤20 kg: 9,52%;
  - osoby z masą ciała między 20 a ≤30 kg: 19,04%;
  - osoby z masą ciała między 30 a ≤40 kg: 9,52%;
  - osoby z masą ciała >40 kg: 52,38%;
- 2) zużycie ekulizumabu w I roku analizy, przy założeniu, że pacjenci przyjmują lek przez cały rok (65 dawek i 27 podań leku), założenia dla II roku pozostały takie same jak w analizie wnioskodawcy;
- 3) koszty plazmaferezy zamieniono na koszty plazmaferezy i/lub przetoczenia osocza, które oszacowano na podstawie danych NFZ z I połowy 2016 r. (11 665,95 PLN).

Ponadto przetestowano założenie wnioskodawcy (którego nie zaimplementowano w jego modelu), że do momentu rozpoczęcia terapii ekulizumabem pacjenci będą leczeni terapią podtrzymującą.

Największy wpływ na wyniki analizy wnioskodawcy miał wzrost zużycia ekulizumabu w I roku finansowania oraz zastosowanie alternatywnych danych dotyczących masy ciała pacjentów, co powodowało wzrost wydatków z perspektywy NFZ do wartości:

- 33,13 mln PLN w I roku,
- 43,81 mln PLN w II roku.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka (RSS – ang. *risk sharing scheme*).

## Uwagi do zapisów programu lekowego

Przychylając się do uwag Rady, Prezes Agencji uznaje za zasadne uwzględnienie poniższych uwag:

- ze względu na bardzo wysoką cenę leku, należy rozważyć zastosowanie wnioskowanego leku tylko w przypadkach aHUS z ostrym uszkodzeniem nerek lub innymi ciężkimi powikłaniami narządowymi, opornych na leczenie plazmaferezami i wlewy świeżo mrożonego osocza albo niemożliwością ich kontynuowania (brak dostępu do dużych naczyń, uczulenie, niewydolność serca). W badaniu Loirat 2016 PE (bez EKU) były skuteczne u 2/3 chorych z aHUS. W badaniu Legendre 2013 EKU stosowano po niepowodzeniu leczenia PE. Dodatkowo, 10% aHUS spowodowane jest obecnością przeciwciał przeciw czynnikowi H gdzie skutecznym leczeniem może być leczenie immunosupresyjne;
- EKU powinien być odstawiony po uzyskaniu remisji hematologicznej (przede wszystkim ustąpienie trombocytopenii i cech hemolizy) oraz poprawy funkcji nerek. Wiadomo, że nie wszyscy pacjenci wymagają podtrzymującego leczenia EKU. W badaniu Ardissimo 2014 u 10 przerwano EKU, z czego u 7 utrzymywała się remisja a u 3, u których nastąpił nawrót w ciągu 6 tygodni, uzyskano pełną remisję po ponownym włączeniu EKU. Wiadomo, że nawet w rodzinnym aHUS jest jakiś czynnik wyzwalający hemolizę, w ok. 80% infekcyjny. W badaniu Loirat 2016 remisja utrzymywała się przez 2 lata, pomimo niestosowania EKU u 4 chorych;
- leczenie profilaktyczne EKU powinno się stosować tylko u chorych z nawrotowym aHUS z zajęciem nerek lub innych narządów, niemożliwym dostępem do dużych żył (szczególnie u małych dzieci) oraz niemożnością leczenia plazmaferezami lub wlewami świeżo mrożonego osocza z innych powodów;
- u pacjentów z aHUS leczonych nerkozastępczo należy w pierwszej kolejności rozważyć przeszczepienie nerki i wątroby. Chorzy nie kwalifikujący się do dwunarządowej transplantacji, a zakwalifikowani do przeszczepienia nerki, powinni mieć możliwość ratunkowego lub profilaktycznego otrzymywania EKU po transplantacji (szczególnie w przypadku stwierdzenia u nich mutacji czynnika H);
- do kryteriów włączenia do programu należy dodać:
  - zwięzłą charakterystykę kryteriów mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej z zajęciem nerek,
  - wykonywania przed zastosowaniem EKU u osób w wieku poniżej 18 lat także szczepień przeciwko Haemophilus influenzae i pneumokokom,
  - wynik testu Coombsa powinien być ujemny.
  - Wśród kryteriów wyłączenia powinna być ciąża, poza przypadkami „jeśli korzyść z zastosowania leku przeważa nad ryzykiem dla ciężarnej i płodu”.

## Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Analiza racjonalizacyjna zakłada wprowadzenie generycznych odpowiedników następujących leków: etanercept (Enbrel; grupa limitowa 1050.2), rytuksymab (MabThera; grupa limitowa 1035.0), trastuzumab (Herceptin; grupa limitowa 1082.0).

Analiza racjonalizacyjna wykazała, iż wprowadzenie powyższych rozwiązań spowoduje zmniejszenie wydatków o ok. 67 mln PLN rocznie. Kwota ta jest wyższa niż wartość oszacowana przez wnioskodawcę w analizie wpływu na budżet.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 5 rekomendacji wydanych po dacie rejestracji ekulizumabu we wnioskowanym wskazaniu:

- *UpToDate 2016,*
- *Loirat 2015,*
- *Salvadori 2013,*
- *Campistol 2015/2013,*
- *Zuber 2012.*

Wszystkie rekomendacje wydane po rejestracji ekulizumabu we wnioskowanym wskazaniu rekomendują jego zastosowanie jako leczenie z wyboru pacjentów z aHUS. Jeżeli wdrożenie leczenia za pomocą wnioskowanej technologii lekowej nie jest możliwe, należy rozpocząć leczenie za pomocą wlewów/wymiany osocza.

Odnaleziono 6 aktualnych rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do wnioskowanej technologii:

- 2 pozytywne:
  - Haute Autorite de Sante (HAS) 2012;
  - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2014;
- 2 pozytywne warunkowe:
  - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2015 – Ekulizumab, jest rekomendowany do finansowania w leczeniu aHUS, tylko pod warunkiem wystąpienia wszystkich z następujących:
    - koordynowania wykorzystania ekulizumabu przez centra eksperckie,
    - systemu kontroli, żeby rejestrować liczbę osób z diagnozą aHUS i liczbę tych, którzy dostali ekulizumab, wraz z dawką i trwaniem leczenia,
    - narodowego protokołu do rozpoczynania i kończenia terapii ekulizumabem ze względów klinicznych,
    - programu badawczego z solidną metodą oceny w przypadku zakończenia leczenia lub możliwej zmiany dawki.
  - All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2015 - Ekulizumab jest rekomendowany do stosowania w obrębie walijskiego National Health Service (NHS), w oparciu o przyjętą i zaimplementowaną rekomendację NICE 2015;
- 2 negatywne:
  - Scottish Medicines Consortium (SMC) 2016;

- Canadian Drug Expert Committee (CDEC) 2013.

W rekomendacjach pozytywnych zwrócono głównie uwagę na status leku sierocego, skuteczność terapii ekulizumabem czy brak alternatywnych terapii lekowych. Jednocześnie podkreślono potrzebę dostarczenia dodatkowych danych dotyczących efektywności klinicznej leku, w tym długookresowych oraz ustalenia warunków, które spowodują obniżenie kosztów tej terapii.

W rekomendacjach negatywnych zwrócono przede wszystkim uwagę na niepewności analizy ekonomicznej i niewystarczające uzasadnienie kosztów terapii lub niemożliwość określenia klinicznej korzyści ekulizumabu, ze względu na brak danych lub ograniczenia tych dostępnych.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek jest obecnie refundowany w 26 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych): Austria, Belgia, Chorwacja, Cypr, Czechy, Dania, Estonia, Finlandia, Francja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Islandia, Litwa, Luksemburg, Niemcy, Norwegia, Portugalia, Słowacja, Słowenia, Szwecja, Węgry, Wielka Brytania, Włochy. Wnioskowany lek jest finansowany w 7 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*: Estonia, Litwa, Węgry, Chorwacja, Słowacja, Grecja, Portugalia. Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %, jednakże w przypadku 10 krajów przedstawiono informację „cena niedostępna publicznie”. W Belgii finansowanie Solirisu jest ograniczone do postaci innych niż aHUS z mutacją DGKE. W żadnym kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 11.08.2016. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.78.2016.8.KKU), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Soliris (ekulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg (10 mg/ml), 30 tabl kod EAN: 5909990643776 w ramach programu lekowego „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D 59.3) na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 117/2016 z dnia 7 listopada 2016 roku w sprawie oceny leku Soliris (ekulizumab) kod EAN: 5909990643776, w ramach programu lekowego „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D 59.3) ”

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 117/2016 z dnia 7 listopada 2016 roku w sprawie oceny leku Soliris (ekulizumab) kod EAN: 5909990643776, w ramach programu lekowego „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D 59.3) ”
2. Analiza weryfikacyjna nr OT.4351.29.2016 „Wniosek o objęcie refundacją leku Soliris (ekulizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D59.3)”. Data ukończenia: 27 października 2016 r.