



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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) ”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego, Soliris (ekulizumab) koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg (10 mg/ml), kod EAN 5909990643776; w ramach programu lekowego „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D 59.3)”, 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 ekulizumabu (EKU) profilaktycznie:

- 1. Ze względu na bardzo wysoką cenę leku, Rada proponuje jego zastosowanie 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.*
- 2. 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.*
- 3. 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.

4. 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).
5. Do kryteriów włączenia do programu należy dodać:
 - a. zwięzłą charakterystykę kryteriów mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej z zajęciem nerek,
 - b. wykonywania przed zastosowaniem EKU u osób w wieku poniżej 18 lat także szczepień przeciwko *Haemophilus influenzae* i pneumokokom,
 - c. wynik testu Coombsa powinien być ujemny.
6. Wśród kryteriów wyłączenia powinna być ciąża, poza przypadkami „jeśli korzyść z zastosowania leku przeważa nad ryzykiem dla ciężarnej i płodu”.

Uzasadnienie

Zespół hemolityczno-mocznicowy (haemolytic-uremic syndrome; HUS) jest to ciężka niedokrwistość hemolityczna o etiologii nieimmunologicznej, spowodowana mikroangiopatią zakrzepową z małopłytkowością i dominującym 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 8-10% aHUS spowodowany jest przeciwciałami przeciw czynnikowi H. Roczna zapadalność na aHUS wynosi ~0,2-0,7/100 000 (brak polskich danych).

Dotychczasowe metody leczenia aHUS to: wlewy/wymiany świeżo mrożonego osocza (plazmaferezy – PE) i leczenie objawowe (BSC).

Soliris (ekulizumab; EKU) jest to przeciwciało przeciwko końcowej składowej 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 dorosłych pacjentach (C10-004). Nie ma jednak badań porównujących EKU z PE i BSC.

Brak randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych nie pozwala na ostateczne wnioskowanie o wpływie EKU na skuteczność i bezpieczeństwo oraz przeżycie chorych. Należy jednak zwrócić uwagę, że małą liczebność badań można uzasadnić ultra-rzadkim charakterem omawianej jednostki chorobowej.

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 w Polsce określono na [REDACTED] osób, z czego EKU miałyby być stosowane u [REDACTED] chorych w kolejnych, dwóch latach. Według obliczeń wnioskodawcy w wariantcie podstawowym finansowanie EKU 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 EKU 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 jego istotną rzeczywistą korzyść, status leku sierocego oraz brak alternatywnych produktów leczniczych. Angielski NICE, walijski AWMSG i australijski PBAC zalecali 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 uniemożliwiło określenie klinicznej korzyści ekulizumabu.

.....
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.4351.29.2016 „Wniosek o objęcie refundacją leku Soliris (ekulizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D 59.3)”. Data ukończenia: 27 października 2016 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów przedstawiona w trakcie posiedzenia.

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