

Opinia nr 65/2020

z dnia 18 czerwca 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Soliris (ekulizumab) we wskazaniu: zespół hemolityczno- mocznicowy (ICD-10: D59.3), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Soliris (ekulizumab) we wskazaniu: zespół hemolityczno-mocznicowy (ICD-10: D59.3) u pacjentów, u których przeprowadzono przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych i którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia nerki ze względu na ciężki stan ogólny i wtórną przyczynę niewydolności nerek, potencjalnie odwracalną w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Soliris (ekulizumab) we wskazaniu: zespół hemolityczno-mocznicowy (ICD-10: D59.3) u pacjentów, u których przeprowadzono przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych i którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia nerki ze względu na ciężki stan ogólny i wtórną przyczynę niewydolności nerek, potencjalnie odwracalną w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

W ocenie wzięto pod uwagę wyniki odnalezionych 3 retrospektywnych badań (Jan 2019, RUdoni 2018 i Bohl 2017), w których eulizumab stosowano u pacjentów ze zdiagnozowanym TA-TMA po allogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HSCT, ang. haemopoietic stem cell transplantation). W badaniu Jan 2019 zaobserwowano różnice w zakresie odpowiedzi na leczenie (w grupie stosującej konwencjonalną terapię nikt nie uzyskał odpowiedzi hematologicznej lub całkowitej, a w grupie pacjentów leczonych ekulizumabu siedmiu pacjentów uzyskało odpowiedź hematologiczną, jeden pacjent osiągnął

całkowitą odpowiedź) oraz w zakresie przeżycia całkowitego (w kohorcie ekulizumabu wyniosło ono 80%, w kohorcie pacjentów leczonych konwencjonalną terapią - 60%).

W badaniu Bohl 2017 w grupie pacjentów leczonych ekulizumabem (EC) ogólny odsetek odpowiedzi wyniósł 93%, a odsetek odpowiedzi był istotnie statystycznie wyższy u pacjentów otrzymujących EC w porównaniu z grupą kontrolną. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 21 tygodni w grupie EC, a w grupie kontrolnej - 9 tygodni. Różnica ta nie była istotna statystycznie.

Ponadto uwzględniono fakt, że odnalezione wytyczne podkreślają, iż jako lek pierwszego wyboru w leczeniu aHUS rekomendowany jest ekulizumab, a stosowanie plazmaferezy i wlewów osocza ma charakter wspomagający, gdyż nie usuwa przyczyny, jaką są defekty układu dopełniacza.

Mając na uwadze powyższe przesłanki, w ocenie Prezesa Agencji finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych nie znajduje uzasadnienia.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Soliris (ekulizumab) we wskazaniu: zespół hemolityczno-mocznicowy (ICD-10: D59.3), na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami przedstawionymi w zleceniu wnioskowana populacja dotyczy pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka, u których po uzyskaniu całkowitej odpowiedzi na leczenie przeprowadzono przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych od dawcy niespokrewnionego, następnie rozpoznano zespół hemolityczno-mocznicowy. Dotychczasowe leczenie obejmowało sterydy, rytuksymab oraz przetaczanie osocza. Wnioskowana populacja nie kwalifikuje się do leczenia ekulizumabem w ramach programu lekowego: „B.95. Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D59.3)“ ze względu na brak kwalifikacji do przeszczepienia nerki ze względu na ciężki stan ogólny i wtórną przyczynę niewydolności nerek, potencjalnie odwracalną.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Mikroangiopatia zakrzepowa (TMA – ang. *thrombotic microangiopathy*) jest terminem histopatologicznym opisującym zróżnicowaną grupę chorób, które ujawniają się zmianami hematologicznymi w postaci niedokrwistości hemolitycznej, małopłytkowości oraz uszkodzeniem narządowym o charakterze zmian zakrzepowych w różnych narządach. TMA występuje w dużej grupie chorób i może mieć różne podłoże patofizjologiczne.

TMA po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (TA-TMA – ang. *transplant-associated thrombotic microangiopathy*) opisywana jest w 10-40% przypadków allogenicznych transplantacji i związana jest ze śmiertelnością na poziomie od 21% do 75%. Wiele czynników przyczynia się do rozwoju TMA po transplantacji szpiku takich jak: CN15, choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD – ang. *graft-versus-host disease*), niezgodność w układzie HLA (ang. *human leukocyte antigens* – ludzkie antygeny leukocytarne) pomiędzy dawcą i biorcą, chemioterapia, radioterapia, zakażenia.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie ze zleceniem, populacje docelową stanowią pacjenci, u których po zastosowaniu osocza, rytuksymabu i sterydów, nie uzyskano poprawy. Tym samym po wykorzystaniu aktualnie

refundowanych technologii lekowych alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. *best supportive care*), które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Ekulizumab (EC), substancja czynna produktu Soliris, jest inhibitorem końcowej fazy aktywacji dopełniacza, który w sposób swoisty 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Soliris jest wskazany do stosowania:

- u dorosłych i dzieci z:
 - napadową nocną hemoglobinurią (PNH – ang. *paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*);
 - atypowym zespołem hemolityczno–mocznicowym (aHUS – ang. *atypical hemolytic uremic syndrome*).
- w leczeniu dorosłych z:
 - oporną na leczenie uogólnioną miastenią rzekomoporażną (gMG – ang. *generalized myasthenia gravis*) u pacjentów z dodatnim wynikiem badań na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholinowemu (AChR – ang. *acetylcholine receptor*).
 - chorobą ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD – ang. *neuromyelitis optica spectrum disorder*) u pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciw akwaporynie 4 (AQP4 – ang. *aquaporin-4*) w przypadku rzutowego przebiegu choroby.

Wskazanie oceniane zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym odnoszącym się do aHUS.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W ramach analizy klinicznej przedstawiono 3 badania:

- Jan 2019 – retrospektywne, obserwacyjne badanie przeprowadzone w MD Anderson Cancer Center, USA mające na celu ocenę skuteczności terapii ekulizumabem w porównaniu z konwencjonalną terapią u pacjentów ze zdiagnozowanym TA-TMA po allogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych (HSCT – ang. *haemopoietic stem cell transplantation*). Od sierpnia 2011 r. do września 2016 r. u 20 pacjentów zdiagnozowano TA-TMA zgodnie z kryteriami Cho 2010. Pacjentów podzielono na 2 grupy:
 - 10 pacjentów po allogenicznym HSCT przeprowadzonym pomiędzy sierpniem 2011 a majem 2015 leczonych konwencjonalną terapią:
 - leki immunosupresyjne (ISM – ang. *immunosuppressive medication*),
 - plazmafereza lecznicza (TPE – ang. *therapeutic plasma exchange*) lub inne środki wspomagające),
 - 10 pacjentów po allogenicznym HSCT przeprowadzonym pomiędzy styczniem 2013 a wrześniem 2016 leczonych ekulizumabem.
- Rudoni 2018 – jednośrodkowe retrospektywne badanie u pacjentów z diagnozą TA-TMA po allogenicznym HSCT mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii

ekulizumabem. Od stycznia 2013 r. do września 2016 r. zdiagnozowano u 10 pacjentów TA-TMA i rozpoczęto u nich leczenie ekulizumabem;

- Bohl 2017 – retrospektywne, obserwacyjne badanie, mające na celu ocenę skuteczności terapii ekulizumabem w porównaniu z konwencjonalną terapią u pacjentów z zdiagnozowanym TA-TMA po allogenicznym HSCT. Pacjentów podzielono na 2 podgrupy: 24 pacjentów leczonych w latach 1997–2014, którzy otrzymali konwencjonalną terapię, i 15 pacjentów leczonych ekulizumabem w latach 2014–2016. Oceniono 39 pacjentów (29 mężczyzn, 19 kobiet), u których zdiagnozowano TA-TMA. Wszyscy pacjenci przeszli allogeniczny HSCT z powodu nowotworu hematologicznego w szpitalu uniwersyteckim w Ulm w latach 1997–2016.

Skuteczność

Jan 2019

Pacjenci przyjmujący konwencjonalną terapię (CT)

U 10 pacjentów leczonych konwencjonalną terapią TA-TMA zdiagnozowano po medianie 57 dni po HSCT (zakres 34–373 dni). Leczenie TA-TMA rozpoczęło się po medianie wynoszącej 1,5 dnia (zakres, 0–4) po diagnozie TA-TMA. Terapia pierwszego rzutu TA-TMA obejmowała TPE u sześciu pacjentów, ISM u dwóch pacjentów i samą opiekę podtrzymującą u jednego pacjenta. Terapią drugiego rzutu TA-TMA były ISM u trzech pacjentów, podczas gdy pozostali pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie pierwszego rzutu byli leczeni podtrzymująco. Żaden z pacjentów nie był leczony defibrotidem lub rytuksymabem.

Żaden z 10 pacjentów nie uzyskał odpowiedzi hematologicznej lub całkowitej po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia TA-TMA zgodnie kryteriami odpowiedzi klinicznej. Tylko jeden pacjent osiągnął normalizację poziomu dehydrogenazy mleczanowej (LDH – ang. *lactate dehydrogenase*), a dwóch pacjentów osiągnęło poprawę zarówno w poziomie czerwonych krwinek (RBC – ang. *red blood cells*), jak i w transfuzji płytek krwi. Trzech pacjentów odzyskało prawidłową funkcję narządów, jednak żaden z nich nie spełnił kryteriów odpowiedzi hematologicznej, które uwzględniały zanik schistocytów, normalizację LDH i poprawę wymagań dotyczących transfuzji. W momencie oceny 3 z 10 pacjentów pozostało przy życiu. Trzej pacjenci pozostawali w całkowitej remisji (CR – ang. *complete remission*) z prawidłową morfologią krwi, jednak u jednego pacjenta nadal występowała przewlekła niewydolność nerek wymagająca dializy. Przyczyną śmierci były GvHD (3), infekcja (3) i choroba nawrotowa (1). Całkowite przeżycie po 90 dniach od rozpoznania TA-TMA wyniosło 60%.

Pacjenci przyjmujący ekulizumab (EC)

U 10 pacjentów w grupie EC mediana zdiagnozowania TA-TMA po HSCT wynosiła 93 dni (zakres 26–334). Mediana czasu do rozpoczęcia leczenia EC od rozpoznania TA-TMA wyniosła 4 dni (zakres, 0–34). Siedmiu pacjentów otrzymywało EC jako leczenie pierwszego rzutu, a sześciu z tych siedmiu pacjentów otrzymywało EC i ISM jednocześnie. Takrolimus odstawiono u ośmiu pacjentów, a dwóch pacjentów kontynuowało takrolimus w niższych dawkach. Siedmiu z ośmiu pacjentów, którzy przzerwali leczenie takrolimusem, otrzymało syrolimus. Trzej pacjenci byli leczeni EC jako terapią drugiego rzutu po uprzednim leczeniu TPE, immunoglobuliną podawaną dożylnie i / lub kortykosteroidami (leczenie pierwszego rzutu).

Odpowiedź hematologiczną po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia EC odnotowano u siedmiu pacjentów, przy czym jeden pacjent osiągnął również pełną odpowiedź wraz z prawidłową funkcją wszystkich narządów. U większej ilości pacjentów zanotowano zanik schistocytów, normalizację LDH oraz poprawę transfuzji RBC i płytek krwi w porównaniu z pacjentami leczonymi konwencjonalną terapią. Mediana liczby podanych dawek EC wynosiła 6 (zakres, 1–35), podczas gdy mediana czasu trwania leczenia wynosiła 48,5 dni (zakres, 1–616). Nie zaobserwowano u żadnego pacjenta nawrotu TA-TMA po odstawieniu EC. Całkowite przeżycie po 90 dniach od rozpoznania TA-TMA wyniosło 80%.

Rudoni 2018

Zgodnie z publikacją Rudoni 2018 siedmiu pacjentów otrzymało ekulizumab jako leczenie pierwszego rzutu, natomiast u pozostałych trzech pacjentów ekulizumab był stosowany w II linii leczenia. W przypadku pierwszej linii leczenia ekulizumab stosowano w połączeniu z innymi metodami leczenia - w tym TPE i immunosupresję. Podawanie takrolimusu przzerwano u ośmiu pacjentów, a dwóch pacjentów kontynuowało przyjmowanie takrolimusu po diagnozie TA-TMA. Spośród ośmiu pacjentów, którzy zaprzestali stosowania takrolimusu, siedmiu rozpoczęło przyjmowanie sirolimusu (w ramach profilaktyki GvHD). Dwóch pacjentów otrzymało leczenie ekulizumabem przed leczeniem immunosupresyjnym, podczas gdy sześciu pacjentów rozpoczęło je w tym samym czasie (z tego dwóch pacjentów otrzymało jednoczesne leczenie ekulizumabem, TPE i immunosupresją). Pacjenci, którzy otrzymali ekulizumab w II linii byli wcześniej leczeni różnymi równoległymi terapiami, które składały się z TPE, kortykosteroidów, dożylniej immunoglobuliny i leków immunosupresyjnych. Żaden z pacjentów w tej grupie nie był leczony rytuksymabem, winkrystyną ani defibrotymem. Mediana liczby dawek ekulizumabu wynosiła 6 (zakres: 1-35), a mediana czasu trwania leczenia wynosiła 48,5 dni (zakres: 1-616).

Spośród 10 pacjentów poddanych leczeniu: dwóch nie ukończyło fazy indukcji ekulizumabem, trzech zakończyło indukcję bez kontynuowania leczenia podtrzymującego, a pozostałych pięciu pacjentów otrzymało terapię podtrzymującą ekulizumabem. U 7 pacjentów, którzy ukończyli fazę leczenia indukcyjnego, tylko jeden (10%) miał całkowitą odpowiedź oraz odzyskanie sprawności narządów (ang. organ recovery). W czasie, kiedy była przeprowadzana analiza sześciu z siedmiu pacjentów z odpowiedzią hematologiczną wciąż żyło (przeżycie całkowite 60%), a mediana czasu obserwacji wynosiła 404 dni po HSCT (zakres: 179-1259). Trzech z sześciu pacjentów (żywych w czasie obserwacji) było zależnych od dializy. Zgon wystąpił u czterech pacjentów (śmiertelność 40%) po medianie 297 dni po HSCT (zakres: 35-571) z powodu zapalenia płuc (2 pacjentów), GvHD (1 pacjent) i nawrotu choroby pierwotnej (1 pacjent). Trzech z czterech zmarłych pacjentów nie odpowiedziało na leczenie ekulizumabem i było zależnych od dializy w chwili śmierci. Warto zauważyć, że u pacjentów zależnych od dializy zaobserwowano tendencję do dłuższego czasu od diagnozy TA-TMA do rozpoczęcia leczenia ekulizumabem.

Bohl 2017

Pacjenci przyjmujący konwencjonalną terapię (CT)

24 z 31 pacjentów (14 mężczyzn i 10 kobiet; średni wiek, 42 lata) u których zdiagnozowano TA-TMA w latach 1999–2014 spełniły kryteria Cho 2010 i zostały poddane dalszej ocenie odpowiedzi na leczenie. Leczenie konwencjonalne obejmowało: defibrotymd (n = 10) lub defibrotymd w połączeniu z plazmaferezą (n = 10) lub defibrotymd z plazmaferezą i rytuksymabem (n = 1). Monoterapię plazmaferezą i rytuksymabem przeprowadzono odpowiednio u 1 i 2 pacjentów. Mediana czasu trwania terapii w grupie CT wynosiła 2 tygodnie (zakres od 0,14 do 6,3 tygodnia). Ogólny odsetek odpowiedzi wyniósł 61% (n = 14, z 1 nieznaną odpowiedzią z powodu przedwczesnej śmierci). Zaobserwowano istotną różnicę między TA-TMA o niskim ryzyku i wysokim ryzyku, przy odsetku odpowiedzi odpowiednio 100% i 25%. Wszyscy reagujący pacjenci wykazywali objawy hematologiczne, takie jak małopłytkowość i / lub niedokrwistość. Dwóch pacjentów miało nawrót choroby, a u 1 pacjenta zaobserwowano chorobę z zajęciem wielu narządów.

Mediana przeżycia w grupie CT wyniosła 9 tygodni. Całkowity czas przeżycia w grupie niskiego ryzyka wynosił 14,3 tygodnia (95% CI: 0,29 do 28,7) w porównaniu z 3,8 tygodnia (95% CI: 3,0 do 4,7) w grupie wysokiego ryzyka (różnica nie była istotna statystycznie). Ostre kliniczne zaostrzenie GvHD podczas TA-TMA jako jedyne istotnie statystycznie zmniejszyło przeżycie. W całej grupie CT tylko 4 pacjentów przeżyło ponad 1 rok. Wśród tych 4 pacjentów 2 najdłużej przeżywających (98 tygodni i 443 tygodnie) miało TA-TMA niskiego ryzyka w momencie rozpoznania i nie miało nawrotu choroby. Głównymi przyczynami śmierci były progresja TA-TMA do niewydolności wielonarządowej (n = 11) i infekcje po terapii (n = 9), chociaż żaden pacjent nie zmarł z powodu infekcji podczas terapii TA-TMA.

Pacjenci przyjmujący ekulizumab (EC)

Grupę 15 pacjentów (7 mężczyzn i 8 kobiet; średni wiek, 48 lat) spełniła kryteria włączenia do terapii EC. TA-TMA została zdiagnozowana u pacjentów po medianie 8,8 miesiący (zakres od 2,4 do 29,5 miesiąca) po przeszczepie. Wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie immunosupresyjne w momencie diagnozy (głównie takrolimus lub ewerolimus).

Zahamowanie całkowitej aktywności dopełniacza uzyskano u 13 z 14 pacjentów, podczas gdy poziomy SC5b-9 pozostały podwyższone u 3 pacjentów z odpowiednią supresją całkowitej aktywności dopełniacza. Ogólny odsetek odpowiedzi był wysoki, a 13 z 15 pacjentów (93%; 1 nieznaną odpowiedź z powodu przedwczesnej śmierci) wykazało odpowiedź kliniczną. Ten odsetek odpowiedzi był istotnie statystycznie wyższy niż w grupie CT. U jednego pacjenta z niepowodzeniem leczenia nie uzyskano wystarczającej supresji całkowitej aktywności dopełniacza, a poziomy SC5b-9 nie były w tym przypadku dostępne. Z 11 pacjentów, którzy przeszli do fazy podtrzymującej 8 wykazało całkowitą blokadę dopełniacza podczas całego okresu leczenia. Jeden pacjent z niepełną supresją SC5b-9 miał nawrót choroby dlatego wznowiono u niego leczenie EC, zanotowano także opóźnioną normalizację SC5b-9 jednego pacjenta.

Przeżycie, przy medianie okresu obserwacji wynoszące 30 tygodni, wynosiło 33%. W momencie oceny 5 pacjentów pozostało przy życiu, u 1 z nich wystąpiła krańcowa choroba nerek pomimo odpowiedzi hematologicznej i chory wymagał dializy. Chociaż mediana przeżycia wyniosła 21 tygodni (95% CI, 4,5 do 37,4 tygodni) w grupie EC, w porównaniu z 9 tygodniami w grupie CT (95% CI, 1,4 do 16,5 tygodnia), to różnica ta nie była istotna statystycznie. Ostre zaostrzenie kliniczne GvHD, wielonarządowa niewydolność, niewydolność ośrodkowego układu nerwowego i leczenie rozpoczęte przed wrześniem 2015 r. zostały zidentyfikowane na podstawie analizy jednoczynnikowej jako czynniki istotnie związane ze słabym przeżyciem, podczas gdy skuteczna blokada układu dopełniacza nie miała wpływu. Jednak tylko czas leczenia był statystycznie istotny w analizie regresji zmiennych Coxa. Wykazano istotną statystycznie różnicę w medianach czasu przeżycia pomiędzy pacjentami leczonymi po wrześniu 2015 r. (29,1 miesiąca), a pacjentami leczonymi przed wrześniem 2015 r. (9,1 miesiąca).

Wykazano różnice istotne statystycznie w zakresie przyczyny śmierci u pacjentów z grupy EC i CT. W grupie CT postęp TA-TMA był główną przyczyną niepowodzenia leczenia, podczas gdy w grupie EC nieuleczalne infekcje spowodowały 70% zgonów podczas leczenia, a tylko 20% zgonów spowodowanych postępującą TA-TMA ($P = 0,001$). Zakażenia te obejmowały 4 zakażenia bakteryjne (ale bez zakażeń meningokokowych), 3 zakażenia grzybicze i 2 zakażenia wirusowe.

Bezpieczeństwo

Jan 2019

Zgodnie z publikacją Jan 2019 leczenie EC było dobrze tolerowane, z wyjątkiem jednego przypadku ciężkiej wysypki skórnej, która wymagała odstawienia leku.

Rudoni 2018

Zgodnie z publikacją Rudoni 2018 leczenie ekulizumabem było dobrze tolerowane, z wyjątkiem jednego przypadku ciężkiej wysypki skórnej prowadzącej do odstawienia leku - krótko po otrzymaniu ekulizumabu u pacjenta wystąpił zmieniony stan psychiczny i trudności w oddychaniu wymagające przyjęcia na OIOM i intubacji. W momencie przyjęcia na OIOM odnotowano wysypkę złuszczącą obejmującą 15% całkowitej powierzchni ciała. Wysypka była charakterystyczna dla zespołu Stevensa-Johnsona / toksycznej nekrolizy naskórka (biorąc pod uwagę zmiany docelowe, guzki i zajęcie błony śluzowej jamy ustnej). W trakcie pobytu na OIOM u pacjenta nadal rozwijały się rumieniowate zmiany skórne podobne do wielopostaciowych oraz plamkowo-grudkowe zmiany (maculopapular lesions) występujące na ramieniu i przechodzące na ręce i brzuch, ale ograniczające się do górnych części ciała. Pacjent zmarł w ciągu dwóch tygodni od rozpoznania TA-TMA wskutek zapalenia płuc, obrzęku mózgu i uszkodzenia spowodowanego hipoperfuzją.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL leku Soliris najczęstszym działaniem niepożądanym jest ból głowy (występujący głównie w początkowej fazie dawkowania), a najcięższym działaniem niepożądanym jest posocznica meningokokowa.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS), można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Ograniczenia analizy

Wśród ograniczeń wyników analizy klinicznej należy wymienić następujące kwestie:

- mała ilość pacjentów uczestniczących w badaniach – w badaniach Jan 2019 i Rudoni 2018 uczestniczyło tylko 10 pacjentów przyjmujących ekulizumab, w badaniu Bohl 2017 – 15 pacjentów przyjmujących ekulizumab;
- w badaniach uczestniczyli pacjenci zarówno zbliżeni pod względem historii choroby i leczenia do wnioskowanej populacji (pacjenci po allogenicznym HSCT, leczeni sterydami i którym podawane było osocze) oraz pacjenci, którzy mieli przeszczep lub przyjmowali inne leczenie (brak jest informacji czy we wnioskowanej populacji był przyjmowany takrolimus);
- brak badań prospektywnych dotyczących zastosowania ekulizumabu w populacji pacjentów z TA-TMA po allogenicznym HSCT. Wszystkie przedstawione badania miały charakter retrospektywny;
- brak badań, w których wyniki pochodziły z wielu ośrodków i były ze sobą porównane. Wszystkie włączone badania były jednoośrodkowe (ang. single-center).

Efektywność technologii alternatywnych

Nie zidentyfikowano aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianego leku.

Ocena konkurencyjności cenowej

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 1 cyklu terapii ekulizumabem wynosi: [REDACTED] (brutto). Koszt [REDACTED] na podstawie Obwieszczenia MZ.

Ograniczenia

Powyższe oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewność związaną z dawkowaniem. [REDACTED]

• [REDACTED]

• [REDACTED]

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Ze względu na brak danych epidemiologicznych oraz brak opinii ekspertów klinicznych nie jest znana liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Dlatego też odstąpiono od oszacowania wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 wytyczne kliniczne dotyczące leczenia TMA:

- Polskie Towarzystwo Nefrologiczne (PTN) 2019;
- Mayo Clinic 2016;
- Uderzo 2014.

Dodatkowo odnaleziono również 3 wytyczne kliniczne dotyczące leczenia aHUS:

- PTN 2019;
- Up To Date 2016;
- Salvadori 2013.

Wszystkie wymienione powyżej wytyczne kliniczne zalecają wlewy lub wymiany osocza zarówno w leczeniu TMA, jak i aHUS. Jest to aktualnie w Polsce świadczenie finansowane ze środków publicznych. Większość wytycznych podkreśla jednak, iż stosowanie plazmaferezy i wlewów osocza ma charakter wspomagający, gdyż nie usuwa przyczyny, jaką są defekty układu dopełniacza.

Lekiem pierwszego wyboru w leczeniu aHUS rekomendowanym przez wszystkie wytyczne jest ekulizumab.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19.05.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.970.2020.2.AB), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku: Soliris (ekulizumab) we wskazaniu: zespół hemolityczno-mocznicowy (ICD-10: D59.3), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 147/2020 z dnia 15 czerwca 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Soliris (ekulizumab) we wskazaniu: zespół hemolityczno-mocznicowy (ICD-10: D59.3) oraz raportu nr OT.422.55.2020 pt . Soliris (ekulizumab) we wskazaniu: zespół hemolityczno-mocznicowy (ICD-10: D59.3). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/