



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 113/2021 z dnia 27 września 2021 roku
w sprawie oceny leku Cablivi (caplacizumabum) w ramach programu
lekowego: „Leczenie epizodu nabytej zakrzepowej plamicy
małopłytkowej (ICD-10 M31.1)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cablivi (caplacizumabum), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg, 1, fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp. 1 ml, kod EAN: 05909991413385, w ramach programu lekowego: „Leczenie epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ICD-10 M31.1), w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Zakrzepową plamica małopłytkowa (TTP) to bardzo rzadka (2-6 przypadków na 1 mln), nabyta mikroangiopatia zakrzepowa, związana ze spadkiem aktywności metaloproteinazy ADAMTS13 (często wskutek powstania blokujących ten enzym autoprzeciwciał), odpowiedzialnej za rozpad ultradużych multimerów czynnika von Willebranda (vWF). TTP prowadzi do powstawanie agregatów płytkowych i małopłytkowość ze zużycia, a także niedokrwistości hemolitycznej i objawów niedokrwienia narządów, najczęściej ośrodkowego układu nerwowego. Wyróżnia się 2 postaci TTP tj. pierwotną, niezwiązaną ze współistniejącą chorobą i wtórną, związaną z chorobami autoimmunologiczną, infekcjami, zwykle wirusowymi oraz rzadko stosowaniem leków np. tiklopidyny, pegylowanego interferonu, a także z ciężką. Większość chorych stanowią osoby młode lub w średnim wieku, częściej kobiety. Choroba obciążona jest dużą śmiertelnością, którą plazmaferezy zmniejszają do 10-20%. Typową cechą TTP jest duże ryzyko nawrotu choroby, szacowane na 15% w ciągu 2 miesięcy. Przebycie TTP ma negatywny wpływ na rokowanie, w tym czas przeżycia, zwiększając ryzyko chorób autoimmunologicznych i nadciśnienia tętniczego.



Wg. NFZ, w ostatnich latach TTP rozpoznawano w Polsce 250-300 chorych rocznie, ale liczba chorych, u których stosowano plazmaferezę wynosiła 10-20 rocznie.

Zgodnie z rekomendacjami towarzystw podstawą leczenia nabytej TTP jest wymiana osocza, powtarzana do czasu normalizacji liczby płytek, typowo łączona z leczeniem immunosupresyjnym, najczęściej kortykosteroidami. Dodatkowo w terapii tej choroby, zwłaszcza w przypadkach opornych na leczenie, można rozważyć rituksymab, cyklosporynę, cyklofosfamid.

Kaplacyzumab to humanizowana biwalentna nanocząsteczka, która łącząc się z domeną A vWF zapobiega jego wiązaniu z płytkami i w konsekwencji tworzeniu agregatów płytkowych, obniżająca także przejściowo poziom vWF i czynnika VIII we krwi. Kaplacyzumab zarejestrowany w Unii Europejskiej w roku 2018 ma status leku sierocego. Wymieniono go w zaleceniach ISTH z roku 2020 jako lek do podawania podskórnego w pierwszym lub nawracającym epizodzie ostrego TTP (rekomendacja warunkowa, umiarkowana jakość dowodów). Największe korzyści z terapii kaplacyzumabem obserwowano po podaniu leku na początku leczenia, nawet jeszcze przed uzyskaniem wyników oznaczenia aktywności ADAMTS13 w osoczu.

Dowody naukowe

Kaplacyzumab był skuteczny w leczeniu nabytej TTP, co wykazały 2 badania RCT tj. TITAN (faza 2) z 2016 roku i HERCULUS (rejestracyjne, faza 3) z 2019 roku. W badaniu HERCULUS wykazano znamienne skrócenie czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie w grupie stosującej kaplacyzumab wraz ze standardowym postępowaniem ($n=72$, średni wiek 46 lat), w porównaniu z grupą leczoną plazmaferezami w połączeniu z immunosupresją ($n=73$) - wskaźnik częstości zdarzenia $ERR=1,55$ ($p=0,01$). Wszystkie nawroty choroby występowały około 3-krotnie rzadziej w grupie kaplacyzumabu. Różnice co do częstości późnego nawrotu nabytego TTP, opornych na leczenie przypadków oraz zgonów między 2 grupami nie były istotne. Złożony punkt końcowy obejmujący zgon związany z nabytym TTP oraz epizody wczesnego nawrotu/zaostżenia tej choroby lub poważnego zdarzenia zakrzepowatorowego występował o 75% rzadziej w grupie leczonej kaplacyzumabem. Dodanie kaplacyzumabu zmniejszyło liczbę zabiegów plazmaferezy oraz czas hospitalizacji i przebywania na oddziale intensywnej terapii.

Korzyści ze stosowania kaplacyzumabu potwierdziły badania obserwacyjne z kohortą historyczną jako komparatorem, w tym brytyjskie retrospektywne Dutt ($n=81$ chorych leczonych kaplacyzumabem; 4 chorych < 18. roku życia) i francuskie prospektywne Coppo, oba z 2020 roku ($n=90$ chorych leczonych kaplacyzumabem). W populacji pediatrycznej, dostępne są 3 opisy przypadków poza pacjentami z badania Dutta i wsp. Zgodnie z charakterystyką produktu,

na podstawie danych u osób dorosłych opracowano populacyjny model farmakokinetyczno-farmakodynamiczny, opisujący interakcję między kaplacyzumabem i antygenem vWF u osób dorosłych po dożylnym i podskórnym podaniu kaplacyzumabu w różnych dawkach. Stwierdzono, że w wieku od 2 do 18 lat „ekspozycja i supresja vWF:Ag będą podobne jak u dorosłych, gdy 10 mg/dobę jest stosowane u dzieci o masie ciała ≥ 40 kg i gdy 5 mg/dobę jest stosowane u dzieci o masie ciała < 40 kg.”

Działania niepożądane kaplacyzumabu, raportowane u ponad 10% leczonych w badaniu RCT HERCULES, obejmują krwawienia z nosa lub dziąseł, gorączkę, nudności, pokrzywka, ból głowy, zawroty głowy, parestezję, zaparcia. Rzadziej występujące powikłania to incydenty zakrzepowo-zatorowe (ok. 5%) oraz krwawienia wewnątrzczaszkowe (sporadycznie). U chorych < 18 . roku życia nie opisywano istotnych działań niepożądanych kaplacyzumabu.

Ekspert kliniczny wyraził pozytywną opinię o objęciu refundacją kaplacyzumabu do leczenia nabytej TTP.

Problem ekonomiczny

Liczba chorych, u których powinno się zastosować kaplacyzumab jest trudna do oszacowania wobec braku danych epidemiologicznych z Polski, a

(brak kodu dla nabytej TTP w ICD10). Analiza wpływu na budżet została oparta na symulacji przebiegu choroby i jej leczenia. Produkt leczniczy kaplacyzumab (Cabliwi) ma być dostępny w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej. Inne leki nie były oceniane we wskazaniu zawartym we wniosku.

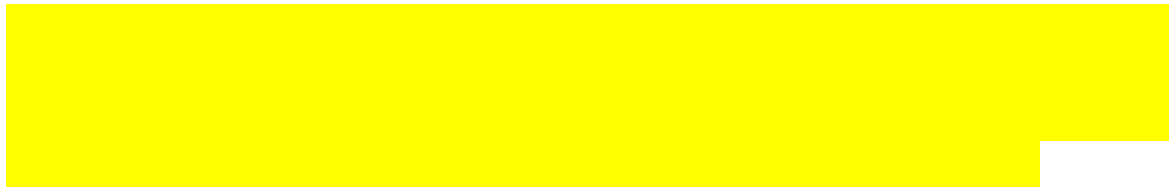
Przyjmując 2-letni horyzont czasowy, objęcie refundacją produktu leczniczego Cabliwi spowoduje

Rekomendacje refundacyjne tj. NICE 2020 (wskazania identyczne jak w proponowanym programie lekowym), SMC 2020, francuskie HAS 2020, i niemieckie IQWiG 2020, są pozytywne dla kaplacyzumabu; dwie rekomendacje kanadyjskie CADTH 2020 i australijskie PBAC 2020 są negatywne ze względu na m.in. brak danych co do skuteczności w odniesieniu do przeżycia i efektów odległych.

Główne argumenty decyzji

1. Kaplacyzumab jest skuteczniejszy w leczeniu ostrego epizodu nabytego TTP niż standardowe postępowanie.
2. Program lekowy został przygotowany właściwie, jednak trudno oszacować związanych z objęciem leku refundacją.

3.



4. *Dodatkowo, ponieważ skuteczność leku w długoterminowym zapobieganiu nawrotów nie została określona, wnioskodawca powinien zobowiązać się do zwrotu kosztów kolejnego leczenia w przypadku nawrotu choroby w ciągu 12 miesięcy.*

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 2021 r., poz. 523), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4231.34.2021 „Wniosek o objęcie refundacją leku Cablivi (kaplacyzumab) w ramach programu lekowego: »Leczenie epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ICD-10 M31.1)«, data ukończenia: 16.09.2021 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawicieli pacjentów oraz eksperta przedstawione w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Ablynx NV.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Ablynx NV o 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 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Ablynx NV.