



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 99/2022 z dnia 7 listopada 2022 roku
w sprawie oceny leku Ultomiris (rawulizumab)
w ramach programu lekowego B.95. „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) ICD 10 D59.3”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych

- *Ultomiris (rawulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 100 mg/ml, 1 fiol. 11 ml, GTIN: 05391527740162;*
- *Ultomiris (rawulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 100 mg/ml, 1 fiol. 3 ml, GTIN: 05391527740179,*

w ramach programu lekowego B.95. „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) ICD 10 D59.3”, w ramach istniejącej dla ekulizumabu grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem radykalnego obniżenia kosztów terapii, w ramach ceny podstawowej lub instrumentu podziału ryzyka.

Rada stoi na stanowisku, iż program powinien dopuszczać przejście z rawulizumabu na ekulizumab.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (ang. atypical hemolytic uremic syndrome, aHUS) jest to mikroangiopatia zakrzepowa (ang. Thrombotic Microangiopathy, TMA) z małopłytkowością i niedokrwistością hemolityczną, spowodowana niekontrolowaną aktywacją układu dopełniacza, z dominującym w obrazie klinicznym upośledzeniem czynności nerek. Atypowy HUS jest rzadkim, postępującym i zagrażającym życiu schorzeniem, charakteryzującym się niedokrwistością hemolityczną, małopłytkowością, ostrym uszkodzeniem nerek i powikłaniami takimi jak infekcje, cytopenie, niewydolność nerek, występowanie zakrzepicy i krwotoków narządowych. Choroba manifestuje się w różnym wieku, ale głównie dotyczy dzieci. Zapadalność na aHUS szacuje się na poziomie 0,02 na 100 000 osób rocznie. U osób poniżej 20. r.ż., częstość występowania aHUS waha się od 2,21 do 9,4 na milion osób – najczęściej u dzieci w wieku od 0 do 4 lat (3 na milion dzieci), natomiast w wieku 5–9 lat i 10–15 lat

chorobowość spada do 0,3-0,4 na milion. Dostępne metody leczenia to wymiana osocza (plazmafereza), która wydaje się być skuteczniejsza niż podawanie jedynie osocza świeżo mrożonego. Często konieczna jest dializoterapia. Rokowanie bez zastosowania inhibitora dopełniacza jest niekorzystne. W Polsce ze środków publicznych finansowany jest inhibitor dopełniacza – ekulizumab, w ramach programu lekowego. Mechanizm jego działania to inhibicja końcowej fazy aktywacji dopełniacza, poprzez wiązanie z białkiem C5, hamujące jego rozpad na podjednostki C5a i C5b, zapobiegając w ten sposób wytwarzaniu C5b-9 i jest identyczny z mechanizmem działania wnioskowanej technologii - rawulizumabu. Oba przeciwciała monoklonalne działają podobnie, przy czym ekulizumab jest podawany co dwa tygodnie, a rawulizumab co 8 tygodni, co jest wygodniejsze dla pacjentów.

Dowody naukowe

Badanie ALXN1210- aHUS-311 RAW (Rondeau 2020, Barbour 2021), trzeciej fazy, jednoramienne, wielośrodkowe przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rawulizumabu w populacji dorosłych z aHUS. Do badania włączono 58 pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami dopełniacza. Pierwszorzędownym punktem końcowym była odpowiedź całkowita cTMA. Jako odpowiedź całkowitą zdefiniowano normalizację liczby płytek krwi ($\geq 150000/\mu\text{l}$), normalizację poziomu LDH (≤ 246 U/l), $\geq 25\%$ poprawę stężenia kreatyniny w osoczu $\geq 25\%$. Odpowiedź całkowitą osiągnęło 30 (53,6%) pacjentów, normalizację hematologiczną 41 (73,6%) pacjentów. W ramach składowych hematologicznych u większości zaobserwowano poprawę względem początku badania. Po rozpoczęciu terapii rawulizumabem w pierwszych tygodniach badania zauważalna była dynamiczna zmiana ocenianych parametrów. W zakresie liczby płytek krwi zauważalna jest najszybsza stabilizacja parametru (około 8. dnia). W przypadku LDH, hemoglobiny oraz eGFR zauważalna była stopniowa poprawa, trwająca około 71 dni, po których następowała stabilizacja parametrów do końca badania. Czynność nerek (eGFR) znacznie poprawiła się w stosunku do wartości wyjściowej, z medianą wzrostu 29,0 ml/min na 1,73 m². Dializy przerwano u 17 pacjentów (58,6%), którzy byli dializowani na początku, z medianą czasu trwania dializ wynoszącą 30 dni. Spośród 27 pacjentów, którzy nie byli dializowani na początku badania, u 21 (77,8%) nie zaszła konieczność rozpoczęcia dializ w momencie oceny końcowej w 183. dniu badania. W wyniku zaobserwowanej poprawy eGFR u 32 (68,1%) z 47 pacjentów, dla których były dostępne dane, kategoria eGFR również uległa poprawie. Pogorszenie w obrębie kategorii eGFR, względem początku badania, wystąpiło u 2 pacjentów z 7 pacjentów będących na początku badania w kategorii 4. Zdarzenia niepożądane zaobserwowano u wszystkich pacjentów włączonych do badania. Do najczęściej występujących AE zaliczały się ból głowy, biegunka i wymioty. Ponad połowa pacjentów doświadczyła ciężkich

zdarzeń niepożądanych: nadciśnienie, zapalenie płuc, infekcje dróg moczowych i wstrząs septyczny.

Badanie ALXN1210-aHUS-312 RAW (Ariceta 2021, Tanaka 2020), trzeciej fazy, jednoramienne, wieloośrodkowe przeprowadzono w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowaniu rawulizumabu w populacji pediatrycznej (≤ 18 r.ż.) z aHUS. Do badania włączono 21 nieleczonych i 10 leczonych wcześniej inhibitorami dopełniacza pacjentów. Fazę główną (26 tygodni) ukończyło 17 z 21 (80,95%) pacjentów nieleczonych wcześniej oraz wszyscy (10) pacjenci leczeni wcześniej ekulizumabem. Do fazy przedłużonej włączono łącznie 26 pacjentów (16 nieleczonych wcześniej EKU i 10 leczonych EKU).

Po rozpoczęciu terapii rawulizumabem, analogicznie do badania przedstawionego w publikacji Rondeau 2020, w pierwszych tygodniach badania zauważalna była dynamiczna zmiana ocenianych parametrów. Najszybszą poprawę obserwowano w zakresie liczby płytek krwi (około 8. dnia). W przypadku LDH, hemoglobiny oraz szacowanego eGFR zauważalna była stopniowa poprawa trwająca około 43 dni, po których następowała stabilizacja parametrów utrzymująca się również w fazie follow-up. Stężenie wolnego białka C5 znacznie spadło po podaniu pierwszej dawki rawulizumabu i utrzymało stabilny poziom przez cały okres badania u pacjentów z masą ciała ≥ 20 kg. Zauważalne było stopniowe zwiększanie stężenia między kolejnymi podaniami RAW. U części pacjentów z masą ciała < 20 kg na początku badania obserwowana była niekompletna inhibicja białka C5 (wyniki na granicy), u 2 pacjentów przed podaniem dawki RAW doszło do przekroczenia poziomu $0,5 \mu\text{g/ml}$. Dializy przerwano u 5 pacjentów (83,3%), którzy byli dializowani na początku, z medianą czasu trwania dializ wynoszącą 30 dni. Żaden z pacjentów włączonych do badania nie wymagał rozpoczęcia leczenia dializami. U 32 (68,1%) z 47 pacjentów, dla których były dostępne dane, kategoria eGFR również uległa poprawie. U żadnego z pacjentów przez cały okres trwania badania nie doszło do pogorszenia kategorii eGFR. W fazie follow-up, u wszystkich pacjentów odnotowano poprawę kategorii eGFR względem początku badania. Zdarzenia niepożądane zaobserwowano u wszystkich pacjentów włączonych do badania. Do najczęściej występujących AE u pacjentów nieleczonych wcześniej EKU zaliczały się gorączka, wymioty i ból głowy. W grupie pacjentów leczonych wcześniej EKU najczęstsze AE dotyczyły infekcji (zapalenie górnych dróg oddechowych, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, zapalenie ucha środkowego). Prawie połowa pacjentów nieleczonych EKU doświadczyła ciężkich zdarzeń niepożądanych, najczęściej: wirusowe zapalenie przewodu pokarmowego i ból brzucha. Nie odnotowano żadnych zgonów podczas trwania badania.

Wyniki porównania uzyskanych w badaniach jednoramiennych dla RAW opisanych z wynikami uzyskanymi w badaniach jednoramiennych oceniających skuteczność EKU we wnioskowanym wskazaniu prezentowały się następująco:

- terapia zarówno rawulizumabem jak i ekulizumabem skutkowała porównywalnym odsetkiem chorych, u których po zakończeniu leczenia nie było konieczności przeprowadzania dializy. Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami w żadnej z analizowanych subpopulacji;
- nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami zarówno pod względem wpływu stosowanego leczenia na liczbę płytek krwi po 26 tygodniach terapii, zmiany ich liczby względem poziomu wyjściowego ani pod względem normalizacji liczby płytek. Obie analizowane terapie w podobny sposób wpływały na stężenie płytek krwi u osób poddanych leczeniu. Wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej;
- zaobserwowano statystycznie istotną różnicę w poziomie LDH uzyskanym po 26 tygodniach trwania leczenia w populacji pediatrycznej. Stężenie LDH było istotnie niższe wśród dzieci leczonych rawulizumabem. W pozostałych grupach nie zaobserwowano różnic pomiędzy RAW a EKU. Wyniki wskazują także na podobną skuteczność porównywanych technologii pod względem normalizacji stężenia LDH;
- nie odnotowano żadnych istotnych różnic między RAW a EKU w ramach wpływu na normalizację parametrów hematologicznych;
- nie zaobserwowano istotnych różnic między stosowanymi interwencjami w zakresie wartości eGFR pod koniec badania oraz zmiany wartości względem początku badania;
- analogiczne wyniki uzyskano u pacjentów niedializowanych. Nie zaobserwowano istotnych różnic między stosowanymi interwencjami w zakresie wartości eGFR pod koniec badania oraz zmiany wartości względem początku badania. Najbardziej korzystne wyniki uzyskano w populacji dzieci niepoddanych przeszczepieniu nerki, natomiast najbardziej niekorzystne obserwowano u pacjentów dorosłych po przeszczepieniu nerki. Żaden z wyników nie osiągnął istotności statystycznej;
- analiza wpływu ocenianych interwencji na wartość ciśnienia skurczowego krwi nie wykazała różnic we wpływie na redukcję wartości ciśnienia skurczowego wśród chorych dorosłych poddanych przeszczepieniu nerki;
- porównanie wpływu analizowanych interwencji na funkcjonowanie w domenie zmęczenia chorych, wskazało na statystycznie istotną przewagę rawulizumabu w podgrupie chorych dorosłych poddanych

przeszczepieniu nerki. Wśród wspomnianych chorych wynik w skali FACIT był statystycznie istotnie wyższy niż wśród chorych leczonych ekulizumabem. Nie zaobserwowano istotnych różnic między grupami pod względem częstości osiągnięcia co najmniej 3 -punktowej poprawy wyniku w skali FACIT u chorych dorosłych.

Problem ekonomiczny

Odnosząc się do zaproponowanych kosztów terapii można stwierdzić, że stosowanie rawulizumabu w miejsce ekulizumabu będzie podobnie kosztochłonne, przy analogicznej skuteczności.

Wskazać należy, że wnioskodawca nie przedstawił właściwego uzasadnienia dla kwalifikacji rawulizumabu do nowej grupy limitowej.

Główne argumenty decyzji

- porównywalna skuteczność i bezpieczeństwo rawulizumabu przy porównywalnej cenie względem komparatora (ekulizumabu);*
- obecnie stosowanym lekiem jest ekulizumab, którego roczna kuracja kosztuje powyżej milion złotych. Rawulizumab nie wykazuje przewagi w żadnym punkcie końcowym dotyczącym skuteczności terapii.*

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 2022 r., poz. 463), 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.4231.44.2022 „Ultomiris (rawulizumab) w leczeniu atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) ICD-10 D59.3”; data sporządzenia opracowania Data ukończenia: 25.10.2022 r.