



## Rekomendacja nr 101/2022

z dnia 10 listopada 2022 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Ultomiris (rawulizumab) w programie lekowym „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)”

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Ultomiris (rawulizumab) w programie lekowym „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)” na zaproponowanych warunkach.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy włączenia rawulizumabu do ww. programu lekowego w leczeniu pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią (PNH). Aktualnie pacjenci otrzymują leczenie ekulizumabem w programie lekowym B.96.

Lek otrzymał negatywną rekomendację Prezesa Agencji nr 42/2021 dotyczącą objęcia refundacją w programie lekowym „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5).

Ocena skuteczności wnioskowanej technologii opiera się, tak jak uprzednio, na porównaniu bezpośrednim rawulizumabu (RAW) z ekulizumabem (EKU) na podstawie dwóch badań RCT (ALXN1210-PNH-301, ALXN1210-PNH-302). Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej, nie wykazano istotnie statystycznych różnic pomiędzy rawulizumabem a ekulizumabem m.in.: w zakresie unikania przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych, częstości normalizacji aktywności LDH (dehydrogenazy mleczanowej, ang. *lactate dehydrogenase*), czasu do wystąpienia normalizacji poziomu LDH, częstości występowania BTH (przełom hemolityczny, ang. *breakthrough hemolysis*) oraz stabilizacji poziomu hemoglobiny.

Ponadto, powyższe badania charakteryzowały się ograniczeniami, m.in.: znacznym udziałem populacji azjatyckiej, brakiem zaślepienia badań, zbiorczym przedstawieniem wyników (nie przedstawiono oddzielnie wyników dla analizowanych grup). Wiąże się to z wpływem na wiarygodność otrzymanych wyników.

Według oszacowań analizy ekonomicznej inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł

Niemniej na niepewność oszacowanego wyniku wpływają ograniczenia wynikające z badań klinicznych oraz założenia dot. kosztów komparatora.

Zgodnie z oszacowaniami analizy wpływu na budżet, refundacja leku Ultomiris we wnioskowanym programie lekowym, na podstawie przyjętych założeń spowoduje [redacted] wydatków płatnika publicznego, w wariantcie [redacted] o ok. [redacted] w I roku oraz o ok. [redacted] w II roku refundacji. Wysoka niepewność ww. wyników jest związana z [redacted]

[redacted] W analizie nie uwzględniono zabiegu allo-HSCT (allogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego, ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*), który mógłby zostać przeprowadzony u części pacjentów z PNH.

Biorąc pod uwagę ograniczenia oceny skuteczności klinicznej, wyniki analizy ekonomicznej i finansowej oraz związane z nimi wątpliwości, objęcie refundacją ocenianej technologii na proponowanych warunkach uznaje się za niezasadne. Pozytywne rozstrzygnięcie Agencji mogłoby być rozważane wyłącznie w przypadku zaproponowania znacząco innych warunków refundacyjnych (kwalifikacja do istniejącej grupy limitowej, wspólnej z ekulizumabem) i finansowych [redacted]

### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Ultomiris, Ravulizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol., 11 ml, GTIN: 05391527740162, proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted] zł
- Ultomiris, Ravulizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol., 3 ml, GTIN: 05391527740179, proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted] zł

w programie lekowym: „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)”. Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w programie lekowym, w nowej grupie limitowej.

[redacted]  
Ultomiris (rawulizumab) nie jest obecnie refundowanym produktem leczniczym.

### Problem zdrowotny

ICD-10 D59.5 - Nocna napadowa hemoglobinuria

Nocna napadowa hemoglobinuria (ang. *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*, PNH) jest rzadką, nabytą chorobą klonalnych krwiotwórczych komórek macierzystych, wywołaną przez mutację somatyczną genu PIGA (ang. *phosphatidylinositol glycan class A*) położonego na chromosomie X. Gen PIGA koduje jeden z enzymów odpowiedzialnych za syntezę kotwicy glikozylofosfatydilinozytolowej (GPI) w błonie komórkowej. Wskutek mutacji genu PIGA na poziomie komórki macierzystej następuje obniżona ekspresja lub brak ekspresji białek powiązanych z błoną komórkową przez kotwicę GPI, w tym białek CD55 i CD59, odpowiadających za ochronę komórek przed działaniem układu dopełniacza. Dotyczy to nie tylko erytrocytów, lecz także innych komórek krwi, między innymi granulocytów, monocytów i płytek.

Wyróżnia się trzy postaci nocnej napadowej hemoglobinurii w zależności od tego, czy w obrazie klinicznym dominuje niedokrwistość hemolityczna czy zahamowanie hematopoezy w szpiku.

Zachorowalność szacuje się na 1,3/ 1 mln osób / rok. W polskim badaniu dotyczącym PNH przeanalizowano dane pochodzące od 105 pacjentów zdiagnozowanych w latach 1995 – I połowa 2011 w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie.

Zgodnie z aktualnymi danymi Głównego Urzędu Statystycznego pod koniec grudnia 2021 r. ludność Polski liczyła 37 907 700 osób. W ciągu 16,5 lat zdiagnozowano 105 pacjentów, co przekłada się na zapadalność na poziomie 0,017 na 100 000 osób/rok.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Odnalezione wytyczne kliniczne w ocenianym wskazaniu, tj. leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii, wskazują na stosowanie ekulizumabu.

Wnioskodawca jako komparator wskazał ekulizumab, lek obecnie refundowany w programie lekowym. Wybór komparatora uznano za zasadny, jednakże na podstawie rekomendacji klinicznych oraz opinii ekspertów, opcją alternatywną dla wnioskowanej technologii jest również możliwość wykonania procedury allo-HSCT u części pacjentów z PNH.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Rawulizumab jest przeciwciałem monoklonalnym IgG2/4K, które w sposób swoisty wiąże się z białkiem C5 dopełniacza, hamując w ten sposób jego rozkład na składniki C5a (prozapalna anafilatoksyna) i C5b (podjednostka inicjująca powstanie końcowego kompleksu dopełniacza C5b-9) i zapobiegając wytwarzaniu C5b-9.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Ultomiris jest wskazany w leczeniu

- pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży o masie ciała 10 kg lub większej z napadową nocną hemoglobinurią (ang. *paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*, PNH):
  - u pacjentów z hemolizą i jednym lub kilkoma objawami klinicznymi, wskazującymi na dużą aktywność choroby;
  - u pacjentów, którzy są klinicznie stabilni po otrzymywaniu leczenia ekulizumabem przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy;
- pacjentów o masie ciała co najmniej 10 kg z atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym (ang. *atypical haemolytic uremic syndrome*, aHUS), którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami układu dopełniacza lub u których stosowano ekulizumab przez co najmniej 3 miesiące i wykazano odpowiedź na ekulizumab.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

### **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.*

Do analizy klinicznej włączono otwarte, wieloośrodkowe badania pierwotne III fazy z randomizacją:

- ALXN1210-PNH-301 - porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rawulizumabu (RAW) z ekulizumabem (EKU) u pacjentów nie poddanych wcześniej inhibicji C5. Liczba pacjentów: 246 [RAW 125, EKU 121],

Okres obserwacji:

- etap skringowy – 4 tygodnie
- etap główny (randomizowany) – 26 tygodni (183 dni)
- etap follow-up – do roku
- ALXN1210-PNH-302 - porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rawulizumabu (RAW) z ekulizumabem (EKU) u pacjentów leczonych uprzednio ekulizumabem. Liczba pacjentów: 195 [RAW 97, EKU 98]

Okres obserwacji:

- etap skringowy – 4 tygodnie;
- etap główny (randomizowany) – 26 tygodni (183 dni);
- follow-up badania – do 2 lat.

Ocenę wiarygodności głównych badań przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane. W badaniach ALXN1210-PNH-301 oraz ALXN1210-PNH-302 w związku z brakiem zastosowania zaślepienia i świadomości badaczy o przypisanych interwencjach, ryzyko błędu systematycznego w domenach „Zaślepienie oceny wyników” i „Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego” określono jako wysokie. W obu badaniach ryzyko błędu systematycznego związanego z utajeniem randomizacji określono jako niejasne.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniach było:

- ALXN1210-PNH-301 - unikanie przetoczeń/hemolizy;
- ALXN1210-PNH-302 – aktywność LDH (dehydrogenaza mleczanowa, ang. *lactate dehydrogenase*).

*Skuteczność*

#### ALXN1210-PNH-301

W badaniu nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy RAW i EKU, w zakresie m.in.: uniknięcia przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych, częstości występowania normalizacji aktywności LDH, zmiany aktywności LDH, występowania BTH (przełomów hemolitycznych, ang. *breakthrough haemolysis*).

Uniknięcie przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych odnotowano u 73,6% chorych z grupy RAW i 66,1% chorych z grupy EKU, a różnica między grupami w odsetkach chorych wynosiła 6,8 (95% CI: -4,66; 18,14).

Skorygowana (do obserwowanej w poprzednich badaniach fazy Ib oraz II. wyjściowej normalizacji LDH) częstość występowania normalizacji aktywności LDH wynosiła w grupie RAW 53,6%, a EKU 49,4%. Skorygowany OR wyniósł 1,19 (95% CI: 0,80; 1,77).

Mediana czasu do wystąpienia normalizacji aktywności LDH u pacjentów z grupy EKU (29 dni) była dłuższa o 5 dni niż w grupie RAW (24 dni). W ramieniu RAW aktywność LDH zmniejszyła się o 76,84% (73,73; 79,96) względem wartości początkowej, a w ramieniu EKU o 76,02% (72,83; 79,20).

Dla klinicznych objawów PNH jedynie dla częstości występowania bólu w klatce piersiowej w pierwszym tyg. badania osiągnięto wynik istotny statystycznie. Ból w klatce piersiowej występował 4 razy rzadziej w grupie RAW.

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w ocenie jakości życia mierzonych kwestionariuszami FACIT-F<sup>1</sup> i EORTC-QLQ-C30<sup>2</sup>, również w zakresie częstości występowania  $\geq 3$ -punktowej poprawy wyniku<sup>3</sup> w kwestionariuszu FACIT-F i częstości występowania  $\geq 10$ -punktowej poprawy wyniku w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30.

#### ALXN1210-PNH-302

W badaniu nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy RAW i EKU, w zakresie m.in.: procentowej zmiany poziomu LDH, częstości występowania BTH, uniknięcia przetoczeń, stabilizacji hemoglobiny.

Różnica średnich dla zmiany poziomu LDH wynosiła 9,21% (-0,42; 18,84). W przedłużonej fazie badania średnie poziomy LDH osiągały wartości bliskie GGN. W ramieniu RAW-RAW średnia zmiana (MD) wynosiła 8,8% (29%), podczas gdy w ramieniu EKU-RAW 5,8% (27%).

Przełom hemolityczny nie wystąpił u żadnego z pacjentów w grupie RAW i u 5 w grupie EKU.

Uniknięcia przetoczeń odnotowano u 85 pacjentów (87,6%) w grupie RAW oraz u 81 pacjentów (82,7%) w grupie EKU. Różnica między grupami wyniosła 5,5% (-4,27; 15,8) W przedłużonej fazie badania (N=191) uniknięcia przetoczeń odnotowano u 82,7% pacjentów w grupie RAW-RAW oraz u 83,2% w grupy EKU-RAW.

Stabilizację hemoglobiny osiągnęło w fazie głównej badania 74 (76,3%) pacjentów w grupie RAW oraz 74 (75,5%) pacjentów w ramieniu EKU. W fazie follow-up 90,3% pacjentów z grupy RAW-RAW oraz 91,7% z grupy EKU-RAW utrzymało osiągniętą w fazie głównej stabilizację hemoglobiny

Różnice między grupami dotyczące częstości występowania klinicznych objawów PNH nie były znamienne statystycznie, za wyjątkiem duszności, która występowała istotnie statystycznie rzadziej w grupie RAW niż EKU.

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w ocenie jakości życia mierzonych kwestionariuszami FACIT-F i EORTC QLQ-C30, również w zakresie częstości występowania  $\geq 3$ -punktowej poprawy wyniku w kwestionariuszu FACIT-F i częstości występowania  $\geq 10$ -punktowej poprawy wyniku w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30.

Różnice istotne statystycznie zaobserwowano dla preferencji pacjentów dotyczących stosowanej terapii mierzonych kwestionariuszem PHN-PQQ<sup>4</sup>. Rawulizumab został wskazany jako preferowana forma leczenia przez 93% pacjentów (n=88). 7% pacjentów nie miało zdania (n=6) lub preferowało ekulizumab (n=1).

---

<sup>1</sup> ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue*, Funkcjonalna Ocena Leczenia Chorób Przewlekłych – skala oceny zmęczenia i jego wpływu na codzienne czynności i funkcjonowanie w wielu chorobach przewlekłych. Obejmuje zmęczenie, osłabienie, apatię, brak energii oraz wpływ tych stanów na codzienne funkcjonowanie pacjenta. Wyższy wynik świadczy o silniejszym zmęczeniu odczuwanym przez chorego, co świadczy o niższej skuteczności leczenia.

<sup>2</sup> ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* – kwestionariusz oceny jakości życia w chorobie nowotworowej. Wynik kwestionariusza jest przedstawiony od 0 do 100. Wyższy wynik dla skal funkcjonalnych oznacza pogorszenie funkcjonowania, a w przypadku ogólnego stanu zdrowia – poprawę jakości życia.

<sup>3</sup> Różnice w średnich wynikach uzyskanych w kwestionariuszu FACIT-F między grupami, wynoszące co najmniej 3 pkt bądź 5 pkt lub więcej, uważa się za istotne klinicznie.

<sup>4</sup> ang. *PNH-specific Patient Preference Questionnaire* - kwestionariusz oceniający preferencje dotyczące stosowanej terapii (RAW / EKU / brak preferencji) wśród pacjentów chorujących na PNH.

## Bezpieczeństwo

### ALXN1210-PNH-301

Zdarzenia niepożądane zaobserwowano u 88% pacjentów z grupy RAW oraz u 86,8% z grupy EKU. Najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym był ból głowy (36,0% i 33,1% odpowiednio w grupie RAW i EKU). W grupie RAW częściej obserwowano zapalenie górnych dróg oddechowych (8,8% vs 5,8% w grupie EKU) oraz biegunki (7,2% vs 4,1% w grupie EKU).

Dwudziestu pacjentów doświadczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych. Infekcje meningokokowe nie wystąpiły. Zdarzeniem niepożądanym skutkującym przerwaniem leczenia był zgon związany z rakiem płuc uczestnika badania w ramieniu EKU.

### ALXN1210-PNH-302

Zdarzenia niepożądane zaobserwowano u 91,8% pacjentów z grupy RAW oraz u 87,8% z grupy EKU. W fazie przedłużonej badania zdarzenia niepożądane występowały z częstością odpowiednio - 79,2% pacjentów z ramienia RAW-RAW oraz u 74,7% w grupie EKU-RAW.

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi w fazie głównej badania odpowiednio w grupie RAW i EKU były: ból głowy (27,8% i 33,1%), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (21,6% i 20,4%) oraz zapalenie górnych dróg oddechowych (18,6% i 11,2%).

W fazie przedłużonej badania najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi było zmęczenie (13,5% pacjentów z grupy RAW-RAW oraz 13,7% z grupy EKU-RAW). Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia ani zgonów.

## *Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa*

### Brodsky 2021

Badanie jest retrospektywną analizą post hoc na podstawie wyników pierwszych 26 tygodni badań 301 i 302.

W publikacji przedstawiono względne ryzyko wystąpienia BTH w grupach pacjentów, u których stwierdzono poziom białka C5  $<0,5 \mu\text{g/mL}$  i  $\geq 0,5 \mu\text{g/mL}$ .

W badaniach 301 i 302 ryzyko wystąpienia BTH w grupie pacjentów z C5  $\geq 0,5 \mu\text{g/mL}$  jest wyższe odpowiednio 7,7 oraz 17,9 razy niż w grupie pacjentów ze stężeniem białka C5  $<0,5 \mu\text{g/mL}$ .

Wykonano oddzielne porównanie między grupami RAW i EKU z obu badań i dotyczyło ono normalizacji poziomu LDH, ekstrapolacji liczby występowania BTH na 100 pacjentolat oraz prognozy czasu do pierwszych BTH związanych z różnymi przyczynami. Wyniki dodatkowych analiz wykazały istotnie statystyczną przewagę terapii rawulizumabem nad terapią ekulizumabem.

### Kulasekararaj 2022

Obejmuje wyniki badań 301 oraz 302 dla fazy przedłużonej (od 27 tygodnia do 2 lat). Wszyscy pacjenci po okresie 26 tygodni (183 dni) kontynuowali terapię RAW.

Spośród pacjentów, u których osiągnięto normalizację LDH w dniu 183 (po I fazie badania), 76,4% (badanie 301) i 73,9% (badanie 302) utrzymywało odpowiedź do 2 lat.

W fazie follow-up uzyskane średnie wyniki FACIT-F były podobne w obu badaniach.

BTH odnotowano u 15 pacjentów (6,2%) z badania 301 i u 11 pacjentów (5,8%) z badania 302. W badaniu 301 zgłoszono 25 BTH a w 302 - 11 BTH.

391 pacjentów (90,1%) z PNH zgłosiło występowanie TEAE<sup>5</sup>. SAE<sup>6</sup> zgłaszano u 86 pacjentów (19,8%) z PNH, z czego 10 pacjentów (2,3%) doświadczyło SAE, które uznano za związane z leczeniem.

#### Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest otwarty charakter badań i zbiorcze przedstawienie wyników dla wszystkich grup, co uniemożliwia ocenę wyników w poszczególnych subpopulacjach w zależności od ciężkości przebiegu choroby przed przystąpieniem pacjentów do badań.

Ponadto w badaniu 301 przeważała populacja azjatycka, a w badaniu 302 była drugą pod względem liczebności. Należy zwrócić uwagę, iż istnieje istotna różnica stosunków w udziale populacji azjatyckiej i kaukaskiej względem siebie w grupach RAW i EKU, a wyniki nie zostały przedstawione w podziale na subpopulacje. Różnica ta występuje również między badaniami 301 i 302, co stanowi potencjalne ograniczenie w porównaniu skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa rawulizumabu z ekulizumabem.

Nie zidentyfikowano również badań dotyczących efektywności praktycznej rawulizumabu.

#### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



#### 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*

<sup>5</sup> ang. *Treatment-emergent adverse events* - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

<sup>6</sup> ang. *Serious Adverse Event* - ciężkie zdarzenia niepożądane

lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).

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.

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA, ang. *cost utility analysis*) w dożywnym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Rawulizumab (RAW) porównano z ekulizumabem (EKU).

Uwzględniono koszty leków, ich podania, kwalifikacji do programu lekowego, koncentratu krwinek czerwonych (kkcz.) i jego podania oraz zdarzeń niepożądanych związanych z przetorem hemolitycznym. W analizie wrażliwości uwzględniono koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł:

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej wnioskodawcy stosowanie rawulizumabu w miejsce ekulizumabu jest [REDACTED]

[REDACTED] Oszacowane koszty inkrementalne wyniosły [REDACTED]

Oszacowany ICUR, w wariacie [REDACTED] znajduje się [REDACTED] progu opłacalności, a ICUR [REDACTED] przyjmuje wartości [REDACTED] progę.

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, wartość progowa ceny zbytu netto leku (CZN), wynosi odpowiednio:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że niezależnie od przyjętego scenariusza wnioskowanie z analizy podstawowej nie uległo zmianie. Rawulizumab jest terapią [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej wynikają z niepewności związanych z analizą kliniczną, tak jak wskazano powyżej.



**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 2021 r., poz. 523 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 opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Urzędowe ceny zbytu netto leku przy których koszt ich stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania ekulizumabu, wynoszą odpowiednio:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

**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.*

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

- [REDAKTOWANE] w I roku,
- [REDAKTOWANE] w II roku,

Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ, [REDAKTOWANE] wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Ultomiris (rawulizumab) wiązać się będzie ze [REDAKTOWANE] wydatków płatnika publicznego o ok.:

- [REDAKTOWANE] w I roku,
- [REDAKTOWANE] w II roku refundacji.

[REDAKTOWANE]

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że zmiana parametrów powodowała zmianę wnioskowania w scenariuszu, w którym przyjęto

#### *Ograniczenia*

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowań liczby pacjentów rozpoczynających leczenie oraz prognozowanych udziałów rawulizumabu. Wartości dotyczące . Analiza podstawowa nie uwzględnia kosztów związanych z leczeniem przełomów hemolitycznych i transfuzji koncentratu krwinek czerwonych.

Ponadto w analizie nie uwzględniono pacjentów kwalifikujących się do procedury allo-HSCT, która jest terapią o potwierdzonej skuteczności. W aktualnym programie lekowym dla ekulizumabu ta procedura jest przeprowadzana u pacjentów z PNH.

#### *Obliczenia własne Agencji*

Przedstawiono wyniki wariantu analizy wrażliwości, w którym

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

#### **Uwagi do programu lekowego**

Zwrócono uwagę na poszerzenie populacji leczonej o kobiety w ciąży. W zakresie monitorowania skuteczności leczenia, ekspert kliniczny wskazuje na możliwość weryfikacji skuteczności leczenia co 6 miesięcy przez Zespół koordynacyjny ds. Leczenia Nocnej Napadowej Hemoglobinurii. Decyzja ta byłaby podjęta w oparciu o wyniki odpowiednich badań. Wskazuje również na dodanie do kryteriów wyłączenia zapisu o „braku efektów leczenia”.

Agencja zwraca uwagę na kryteria wyłączenia z programu, które powinny być poszerzone o możliwość wyłączenia pacjentów w przypadku kwalifikacji do procedury allo-HSCT. W przypadku wyleczenia pacjenta z choroby podstawowej nieuzasadnione jest stosowanie inhibitorów C5.

#### **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.*

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

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

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania wydane przez:

- Brazylijskie Stowarzyszenie Hematologii, Hemoterapii i Terapii Komórkowej / Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHHTC 2021);
- Kanadyjska Organizacja PNH / Canadian PNH Network (CPNHN 2018);
- Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia PNH opracowane przez panel ekspertów z Belgii (Devos 2018).

Wytyczne ABHHTC 2021 wymieniają rawulizumab, jako przeciwciało monoklonalne o przedłużonym działaniu.

Wszystkie wytyczne odnoszą się do ekulizumabu i wskazują ekulizumab jako leczenie z wyboru u pacjentów z objawami PNH, z zakrzepicą związaną z PNH lub powikłaniami związanymi z hemolizą.

### *Rekomendacje refundacyjne*

Odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje refundacyjne dotyczące finansowania rawulizumabu w ocenianym wskazaniu (NICE 2021, G-BA 2020, HAS 2021, PBAC 2021) oraz 4 rekomendacje warunkowo pozytywne (CADTH 2022, SMC 2021, NCPE 2022, ZIN 2021)

W decyzjach pozytywnych warunkowo zwracano uwagę na konieczność poprawy efektywności kosztowej terapii i obniżenia ceny rawulizumabu.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Ultomiris (rawulizumab) jest finansowany w ocenianym wskazaniu w [ ] UE i EFTA (na 30 wskazanych).

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13.09.2022 r. Ministra Zdrowia (znak pism: PLR.4500.1244.2022.12.RBO PLR.4500.1247.2022.12.RBO), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Ultomiris (rawulizumab) w ramach programu lekowego B.96 „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) ICD-10 D59.5”, 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 2021 r., poz. 523 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 98/2022 z dnia 7 listopada 2022 roku w sprawie oceny leku Ultomiris (rawulizumab) w ramach programu lekowego B.96 „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) ICD-10 D59.5”

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 98/2022 z dnia 7 listopada 2022 roku w sprawie oceny leku Ultomiris (rawulizumab) w ramach programu lekowego B.96 „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) ICD-10 D59.5”
2. Raport nr OT.4231.45.2022 Ultomiris (rawulizumab) w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) ICD-10 D59.5. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 25 października 2022 r.