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”

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,*

będących inhibitorem C5, w ramach programu lekowego B.96 „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) ICD-10 D59.5”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem radykalnego obniżenia kosztów terapii, w ramach ceny podstawowej lub instrumentu podziału ryzyka.

Rada uważa, że kryteria dotyczące czasu leczenia w programie oraz kryteria wyłączenia z programu powinny być poszerzone o możliwość wyłączenia pacjentów w przypadku kwalifikacji do przeszczepienia allo-HSCT. W przypadku eradykacji choroby skutecznym przeszczepieniem nieuzasadnione jest stosowanie inhibitorów C5. Rada stoi na stanowisku, iż program powinien dopuszczać przejście z rawulizumabu na ekulizumab.

Uzasadnienie

<u>Problem decyzyjny</u>

Nocna napadowa hemoglobinuria (ICD-10 D59.5) jest rzadką, nabytą chorobą klonalnych krwiotwórczych komórek macierzystych, wywołaną przez mutację somatyczną genu PIGA (phosphatidylinositol glycan class A) położonego na chromosomie X. Gen PIGA koduje jeden z enzymów odpowiedzialnych za syntezę kotwicy glikozylofosfatydylowej (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.

Dowody naukowe

Pochodzą z badań ALXN1210-PNH-301 oraz 302, randomizowanych, wieloośrodkowych prób klinicznych, typu non-inferiority, w których głównym punktem końcowym było stężenie LDH i w których wykazano, że rawulizumab jest nie mniej skuteczny (non inferior) niż ekulizumab, zarówno u chorych wcześniej nieleczonych ekulizumabem, jak i u chorych, którzy byli wcześniej skutecznie leczeni ekulizumabem. U chorych leczonych rawulizumabem rzadziej dochodziło do hemolizy. Dowody naukowe ze wskazanych badań pokazują, że profil bezpieczeństwa rawulizumabu jest porównywalny z ekulizumabem i w tym obszarze produkty są porównywalne. Dodatkowo w publikacji Kulasekararaj 2022 przedstawiono wyniki badań RCT ALXN1210-PNH-301 oraz ALXN1210-PNH-302 dla fazy przedłużonej (od 27 tygodnia do 2 lat). Wyniki tego badania wskazują, że rawulizumab cechuje trwała skuteczność i wysoka tolerancja w leczeniu pacjentów z PNH.

Problem ekonomiczny

Nie znajduje uzasadnienia propozycja stworzenia nowej grupy limitowej. W opinii wnioskodawcy objęcie refundacją rawulizumabu może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Zgodnie z zapisami art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy o refundacji, utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej może mieć miejsce, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny. Ponadto zgodnie z ust. 2 do [wspólnej] grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający (…) podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania (…) przy zastosowaniu następujących kryteriów: tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane oraz podobnej skuteczności. Według aktualnych ChPL dla rawulizumabu i ekulizumabu uznano, że produkty nie różnią się drogą podania (dożylna), postacią farmaceutyczną (koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji), grupą farmakoterapeutyczną (leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne). Mechanizm działania określono jako inhibicję końcowej fazy aktywacji dopełniacza, poprzez wiązanie z białkiem C5, hamując rozpad na podjednostki C5a i C5b, zapobiegając w ten sposób wytwarzaniu C5b-9. Obydwie substancje nie wpływają na wcześniejsze etapy aktywacji dopełniacza.

Odnosząc się do kosztów terapii można stwierdzić, że stosowanie RAW w miejsce EKU będzie podobnie kosztochłonne, przy analogicznej skuteczności.

Główne argumenty decyzji

Produkt uzyskiwał pozytywne rekomendacje refundacyjne (NICE 2021, G-Ba 2020, PBAC 2021, HAS 2021) a także jest refundowany w kilkunastu krajach. W rekomendacjach wskazywano na porównywalną 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.4231.45.2022 „Ultomiris (rawulizumab) w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) ICD 10 D59.5”; data sporządzenia opracowania Data ukończenia: 25.10.2022 r.