



Rekomendacja nr 37/2023

z dnia 14 kwietnia 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Aspaveli (pegcetakoplan) w ramach programu lekowego „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD- 10 D59.5)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Aspaveli, pegcetakoplan, roztwór do infuzji, 1 080 mg, 1 fiolka, GTIN 07350031443295,
- Aspaveli, pegcetakoplan, roztwór do infuzji, 1 080 mg, 8 fiolek, GTIN 07350031443301,

we wskazaniu: w ramach istniejącego programu lekowego B.96. „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)”, na zaproponowanych warunkach.

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy włączenia pegcetakoplanu do ww. programu lekowego w leczeniu pacjentów z niedokrwistością w przebiegu nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH). Aktualnie pacjenci otrzymują leczenie ekulizumabem w programie lekowym B.96.

Przeprowadzona analiza skuteczności dla porównania pegcetakoplanu (PEG) z ekulizumabem (EKU), oparta na badaniu RCT PEGASUS, wykazała, że pegcetakoplan był lepszy od ekulizumabu pod względem zmiany stężenia hemoglobiny od wartości wyjściowej do 16 tygodnia. Ponadto badanie wykazało, że PEG jest nie gorszy w zakresie drugorzędowych punktów końcowych takich jak uniknięcie przetoczenia krwi i zmiany bezwzględnej liczby retykulocytów względem punktu początkowego. Nie potwierdzono hipotezy *non-inferiority* w ocenie poziomu dehydrogenazy mleczanowej.

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa w badaniu PEGASUS odnotowano zbliżony odsetek występowania zdarzeń niepożądanych w porównywanych grupach (PEG: 88% vs EKU: 87%).

Niemniej jednak należy mieć na uwadze, że przeprowadzona analiza skuteczności i bezpieczeństwa obarczona jest licznymi ograniczeniami, takimi jak: dobór grupy kontrolnej, do której kwalifikowano pacjentów leczonych ekulizumabem z poziomem hemoglobiny niższym niż 10,5 g/dl pomimo leczenia ekulizumabem przez co najmniej 3 miesiące, relatywnie krótki czas fazy randomizowanej (16 tyg. vs 32 tyg. faza otwarta) oraz brak danych dotyczących długofalowej skuteczności i bezpieczeństwa pegcetakoplanu.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Aspaveli w miejsce ekulizumabu jest [REDACTED]

[REDACTED] Z kolei [REDACTED] stosowanie

pegcetakoplanu w miejsce ekulizumabu [REDAKTOWANE]. Oszacowany ICUR [REDAKTOWANE]

Wyniki analizy wpływu na budżet w podstawowym scenariuszu [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Natomiast wynik jest uzależniony od liczby leczonych pacjentów. W przypadku, w którym PEG byłby zastosowany w populacji 30% spośród leczonych EKU, w scenariuszu [REDAKTOWANE] wydatki z budżetu płatnika wyniosą odpowiednio [REDAKTOWANE]. Ten scenariusz zwraca również uwagę na szacowany poziom nieskuteczności EKU, który wymagałby weryfikacji.

Mając na uwadze powyższe, a także uwzględniając stanowisko Rady Przejrzystości Prezes Agencji sugeruje ewentualne objęcie refundacją produktu leczniczego Aspaveli pod warunkiem [REDAKTOWANE]

Przedmiot wniosku

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

- Aspaveli, pegcetakoplan, roztwór do infuzji, 1 080 mg, 1 fiolka, GTIN 07350031443295, proponowana cena zbytu netto: [REDAKTOWANE]
- Aspaveli, pegcetakoplan, roztwór do infuzji, 1 080 mg, 8 fiolek, GTIN 07350031443301, proponowana cena zbytu netto: [REDAKTOWANE]

w programie lekowym „leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w nowej grupie limitowej. [REDAKTOWANE]

Problem zdrowotny

Nocna napadowa hemoglobinuria (PNH, ang. *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*) to rzadka, nabyta choroba klonalnych krwiotwórczych komórek macierzystych, wywołana mutacją 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.

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

Nocna napadowa hemoglobinuria rozpoznawana jest w każdym wieku, choć najczęściej u młodych osób. Występowanie choroby szacuje się na ok. 1,3/1 mln osób/ rok.

W jednym polskim badaniu dotyczącym PNH przeanalizowano dane pochodzące od 105 pacjentów z PNH zdiagnozowano w latach 1995-2011 w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie. Uwzględniając powyższe zapadalność na PNH wynosi 0,017 na 100 000 osób/rok.

Wg danych NFZ w latach 2018-2021 w ramach programu lekowego B.96. Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5) leczono 138 pacjentów.

Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione wytyczne kliniczne w leczeniu nocnej napadowej (PNH) hemoglobinurii zalecają terapię z zastosowaniem ekulizumabu.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2023 poz.13), obecnie w ramach programu lekowego B.96 „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)” refundowany jest produkt leczniczy Soliris (ekulizumab).

Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej technologii przyjął terapię ekulizumabem. Wybór uznaje się za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Pegcetakoplan wywiera rozległe działanie regulujące kaskadę dopełniacza poprzez działanie na wcześniejszych etapach kaskady aktywacji w stosunku do C3b i formowania MAC, w ten sposób kontrolując mechanizmy, które prowadzą do hemolizy pozanaczyniowej (ang. *extravascular haemolysis*, EVH) i hemolizy wewnątrznaczyniowej (ang. *intravascular haemolysis*, IVH).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Aspaveli jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z napadową nocną hemoglobinurią (ang. *paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*, PNH), u których wystąpiła niedokrwistość po leczeniu inhibitorem C5 przez co najmniej 3 miesiące.

Wnioskowane wskazanie jest węższe niż zarejestrowane. Wnioskowane wskazanie obejmuje pacjentów ze [redacted], zarejestrowane obejmuje wszystkich pacjentów.

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 jedno randomizowane badanie PEGASUS, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pegcetakoplanu (PEG) z ekulizumabem (EKU) u pacjentów z nocną napadową hemoglobinurią i poziomem hemoglobiny niższym niż 10,5 g/dl pomimo leczenia

ekulizumabem przez co najmniej 3 miesiące. Do badania włączono 80 pacjentów, w tym 41 do grupy PEG, a 39 do grupy EKU.

Okres obserwacji:

- o faza wstępna – 4 tygodnie;
- o randomizowany okres kontrolowany z zastosowaniem aktywnego komparatora – 16 tygodni;
- o faza otwartej próby – 32 tygodnie.

Ocenę wiarygodności badania przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane. Ryzyko błędu systematycznego w domenach „Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego”, „Zaślepienie oceny wyników”, „Selektywna prezentacja wyników” i „Inne czynniki” określono jako wysokie. W badaniu ryzyko błędu systematycznego związane z procedurą randomizacji określono jako niskie/niejasne. W pozostałych domenach ryzyko zostało ocenione na niskie.

Skuteczność kliniczna

Pierwszorzędowy punkt końcowy - średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej poziomu hemoglobiny

Wyniki badania PEGASUS wykazały, że pegcetakoplan był lepszy od ekulizumabu pod względem zmiany stężenia hemoglobiny od wartości wyjściowej do 16 tygodnia (potwierdzono hipotezę *superiority*). Skorygowana średnia zmiana stężenia hemoglobiny od wartości początkowej wyniosła 2,37 g/dl w grupie pegcetakoplanu i -1,47 g/dl w grupie ekulizumabu, dla średniej różnicy między terapiami wynoszącej 3,84 g/dl [95% CI: 2,33; 5,34; p<0,001] w 16 tygodniu. Wynik był znamieny statystycznie.

Analiza wyników w subpopulacjach wykazała istotnie statystycznie poprawę w stosunku do wartości początkowej stężenia hemoglobiny w grupie pegcetakoplanu:

- <4 transfuzje w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym:
MD=2,98 (95%CI: 1,73; 4,23) – PEG: 2,97 g/dl vs EKU: -0,01 g/dl;
- ≥4 transfuzje w ciągu 12 miesięcy przed badaniem przesiewowym:
MD=6,13 (95%CI: 0,79; 11,48) – PEG:2,11 g/dl vs EKU: -4,02 g/dl.

Drugorzędowe punkty końcowe

Analiza drugorzędowych punktów końcowych była prowadzona hierarchicznie i wykazała różnice w zakresie:

potwierdzona hipoteza *non-inferiority* (pegcetakoplan nie gorszy niż ekulizumab)

- (transfuzji krwi – w 16-tygodniowym randomizowanym, kontrolowanym okresie z zastosowaniem aktywnego komparatora nie przeprowadzono transfuzji krwi u 35 pacjentów (85%) w grupie pegcetakoplanu oraz u 6 pacjentów (15%) w grupie ekulizumabu;
- zmiany liczby retikulocytów - odnotowano zmianę liczby retikulocytów w grupie PEG - średnia zmian [±SE]: -136±7×10⁹ /l i grupie EKU - średnia zmian [±SE]: 28±12×10⁹ /l);

nie potwierdzona hipoteza *non-inferiority*

- poziomu dehydrogenazy mleczanowej (ang. *lactate dehydrogenase*, LDH) - skorygowana średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w grupie pegcetakoplanu wyniosła -15±43 U/l oraz w grupie ekulizumabu -10±71 U/l;

nie testowano hipotezy *non-inferiority*

- zmiennych hematologicznych – w 16 tyg. badania większy odsetek pacjentów w grupie pegcetakoplanu, niż w grupie ekulizumabu wykazywał normalizację kluczowych zmiennych hematologicznych - poziomu hemoglobiny (34% vs. 0%), liczby retikulocytów (78% vs. 3%),

poziomu dehydrogenazy mleczanowej (71% vs. 15%) oraz stężenia bilirubiny całkowitej (63% vs. 8%);

Jakość życia (nie oceniano hipotezy *non-inferiority*).

Po 16 tyg. badania odnotowano istotnie kliniczne różnice w ocenie jakości życia mierzonej kwestionariuszem EORTC QLQ-C30¹ na korzyść pegcetakoplanu (15,44 pkt) w porównaniu do ekulizumabu (-3,83 pkt).

Klinicznie znaczącą poprawę u pacjentów leczonych pegcetakoplanem obserwowano dla następujących dziedzin/skal: globalny stan zdrowia/jakość życia, funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie ról, funkcjonowanie społeczne, zmęczenie i duszność.

W przypadku wyników kwestionariusza FACIT-F² wzrosły one w grupie PEG o 9,2 pkt i spadły w grupie EKU o 2,7 pkt (MD=11,9 [95%CI: 5,5; 18,3]) w 16 tygodniu badania – wynik klinicznie istotny.

Bezpieczeństwo

Wyniki badania PEGASUS wykazały, że zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas leczenia, odnotowano u 36 pacjentów (88%) otrzymujących pegcetakoplan oraz u 34 (87%) otrzymujących ekulizumab.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w grupach pegcetakoplanu i ekulizumabu były reakcje w miejscu wstrzyknięcia (37% vs 3%), biegunka (22% vs. 3%), przełom hemolityczny (10% vs 23%), ból głowy (7% vs. 23%) i zmęczenie (5% vs 15%).

Przełom hemolityczny zgłoszono u 4 pacjentów (10%) otrzymujących pegcetakoplan i u 9 (23%) otrzymujących ekulizumab. U wszystkich czterech pacjentów leczonych pegcetakoplanem, u których doszło do przełomu hemolitycznego, poziom LDH wzrósł ponad trzykrotnie powyżej górnej granicy normy. Przełom hemolityczny był związany z szybkim wzrostem poziomu LDH wskazującym na hemolizę wewnątrznaczyniową, która wystąpiła bez identyfikowalnych czynników wyzwalających lub wykrywalnego przeciwciała przeciwko pegcetakoplanowi i spowodowała, że trzech pacjentów przerwało leczenie pegcetakoplanem i ponownie przeszło na leczenie ekulizumabem.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Na stronie WHO (baza VigiAccess) odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii lekiem Aspaveli. Najczęściej zgłaszane zdarzenia dotyczyły zmęczenia (12 zgłoszeń), przełomu hemolitycznego (12 zgłoszeń), hemolizy (11 zgłoszeń).

Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- do badania włączono niewielką liczbę pacjentów (łącznie 80 osób).
- czas fazy randomizowanej, obejmującej porównanie z aktywnym komparatorem trwał zaledwie 16 tygodni.

¹ 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

² 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 (zmiana 3-punktowa jest uważana za klinicznie istotną).

- brak danych dotyczących długofalowej skuteczności i bezpieczeństwa pegcetakoplanu, którego stosowanie zgodnie z ChPL, zaleca się kontynuować przez całe życie pacjenta.

Dodatkowo należy wskazać, że zgodnie projektem badanie PEGASUS składało się 3 etapów. W 4 tygodniowym okresie wstępnym (faza *run-in*), wszyscy pacjenci nadal otrzymywali aktualną dawkę ekulizumabu z dodatkiem pegcetakoplanu (1 080 mg). Następnie w 16 tygodniowym okresie randomizowanym z zastosowaniem aktywnego komparatora pacjentów przydzielano losowo, w stosunku 1:1, do monoterapii pegcetakoplanem lub ekulizumabem. W związku z powyższym, ze względu na schemat leczenia skojarzonego (PEG + EKU) w okresie *run-in*, ramie komparatora nie spełnia założenia dotyczącego porównania leczenia pacjentów kontynuujących terapię ekulizumabem z terapią pegcetakoplanem. W przeprowadzonej w ten sposób fazie *run-in* nie można wykluczyć także wpływu efektu przeniesienia na wyniki fazy randomizowanej (brak całkowitej eliminacji leku z ustroju, tym samym brak zaprzestania działania terapii podawanej w pierwszym okresie badania).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted content]

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 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.

Ocenę opłacalności dla porównania pegcetakoplanu (PEG) i ekulizumabem (EKU) przeprowadzono z wykorzystaniem analizy użyteczności kosztów (CUA, ang. *cost utility analysis*) w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Uwzględniono koszty leku i komparatora, koszty podawania i monitorowania, leczenia zdarzeń niepożądanych, przetoczeń oraz dodatkowej opieki medycznej w przypadku dyskontynuacji leczenia.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie pegcetakoplanu w miejsce ekulizumabu jest [redacted] Z kolei w wariantcie [redacted] stosowanie pegcetakoplanu w miejsce ekulizumabu jest [redacted]

Oszacowany ICUR [redacted] i znajduje się [redacted] progu opłacalności.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, wartość progowa ceny zbytu netto leku (CZN) wynosi [redacted] (dot. opakowań po 1. cyklu leczenia [redacted])

W analizie wrażliwości do zmiany wnioskowania doszło w scenariuszu zakładającym [redacted]

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej wynikają z niepewności związanych z analizą kliniczną.

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 2022 r., poz. 463, 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.

Nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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.

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego leku przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w dwuletnim horyzoncie czasowym.

Uwzględniono [redacted]

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [redacted] pacjentów w I. oraz [redacted] pacjentów w II. roku analizy w scenariuszu nowym.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Aspaveli spowoduje:

[redacted]

Wydatki związane wyłącznie z kosztem Aspaveli wyniosą w wariantcie prawdopodobnym:

- [redacted] w I. roku refundacji;
- [redacted] w II. roku refundacji.

[redacted]

[redacted]

W ramach analizy wrażliwości [redacted]

[redacted]

Ograniczenia

Ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

Uwagi do programu lekowego

Zgłoszono uwagi do punktów dotyczących:

kryteriów włączenia:

- proponuje się doprecyzowanie wskazania dla pegcetakoplanu „niedokrwistość rozumiana jako niedokrwistość ze stężeniem hemoglobiny poniżej 10,5 g/dl pod warunkiem wykluczenia innych przyczyn (niedobór żelaza, krwawienia, hemoliza, zakażenia, ciężka nadczynność przytarczyc, zatrucie glinem i in.)”;
- proponuje się dodanie obowiązku szczepień przeciw meningokokom typu A, C, W, Y i B, pneumokokom oraz *H. influenzae* typu B (*Neisseria meningitidis* typu A, C, W, Y i B *Streptococcus pneumoniae*, oraz *Haemophilus influenzae*). w przypadku kwalifikacji do leczenia pegcetakoplanem;. – pacjenci kwalifikowani do badania byli zaszczepieni przeciwko ww. drobnoustrojom.

dawkowania:

- proponuje się dodanie zapisu: „wydłużenie czasu między dawkami lub przerwanie podawania możliwe na podstawie uchwały Zespołu Koordynacyjnego pod warunkiem monitorowania skuteczności leczenia”;

monitorowanie skuteczności leczenia:

- proponuje się dodanie do pakietu badania układu dopełniacza oznaczenia liczby retikulocytów;

kryteriów wyłączenia:

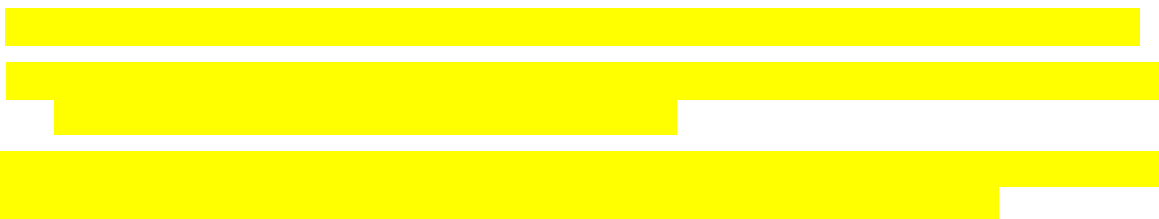
- proponuje się dodanie zapisu umożliwiającego czasowe wyłączenie z leczenia w przypadku ciąży i karmienia piersią;
- proponuje się rozszerzenie kryteriów o możliwość wyłączenia pacjentów w przypadku kwalifikacji do procedury allo-HSCT. W przypadku wyleczenia pacjenta z choroby podstawowej nieuzasadnione jest stosowanie inhibitorów C5 i pegcetakoplanu.

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.

Przedstawiono propozycje rozwiązań racjonalizacyjnych, wskazując na możliwość:



Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono poniższe publikacje dotyczące praktyki klinicznej w leczeniu PNH:

- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2022 (Niemcy);
- Brazylijskie Stowarzyszenie Hematologii, Hemoterapii i Terapii Komórkowej / Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHHTC) 2021 (Brazylia);
- Kanadyjska Organizacja / PNH Canadian PNH Network (CPNHN) 2018 (Kanada);
- Devos 2018 (Belgia).

Odnalezione wytyczne (DGHO 2022, CPNHN 2018), jak i publikacje ABHHTC 2021 oraz Devos 2018 zawierające wytyczne ekspertów klinicznych dotyczące diagnostyki i leczenia PNH wskazują ekulizumab jako leczenie z wyboru u pacjentów objawowych PNH, z zakrzepicą związaną z PNH lub powikłaniami związanymi z hemolizą.

Pegcetakoplan jako opcja leczenia pacjentów z PNH został wymieniony wyłącznie w niemieckich wytycznych (DGHO 2022).

Natomiast najnowsze wytyczne DGHO 2022 oraz ABHHTC 2021 wymieniają także rawulizumab, jako nowsze przeciwciało monoklonalne, o przedłużonym działaniu.

Rekomendacje refundacyjne

Podczas wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono dla leku Aspaveli (pegcetakoplan) 3 rekomendacje warunkowe (NICE 2022, SMC 2022, HAS 2023) i jedną wydaną w specjalnym trybie (G-BA 2023).

- National Institute for Health and Care Excellence - NICE 2022 (pozytywna warunkowa);
- Scottish Medicines Consortium - SMC 2022 (pozytywna warunkowa);
- Haute Autorité de Santé - HAS 2023 (pozytywna warunkowa);
- Der Gemeinsame Bundesausschuss - G-BA 2023;

W rekomendacjach zwracano uwagę na brak dodatkowych korzyści z leczenia pegcetakoplanem, ograniczenia związane z wadliwymi danymi klinicznymi oraz brak długookresowej obserwacji.

We dokumentach NICE 2022 oraz SMC 2022 wskazano na kosztową efektywność pegcetakoplanu. Dodatkowo porównania przedstawione w rekomendacji SMC 2022 wskazują na dominację pegcetakoplanu wobec rawulizumabu ale nie dla porównania z ekulizumabem.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 25.11.2023 r. Ministra Zdrowia (znak pism: PLR.4500.1799.2022.14.RBO, PLR.4500.1800.2022.14.RBO) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktów leczniczych: Aspaveli, pegcetakoplan, roztwór do infuzji, 1 080 mg, 1 fiolka, GTIN 07350031443295; Aspaveli, pegcetakoplan, roztwór do infuzji, 1 080 mg, 8 fiolek, GTIN 07350031443301 we wskazaniu: w ramach programu lekowego „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 2022 r., poz. 463, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 38/2023 z dnia 3 kwietnia 2023 roku w sprawie oceny leku Aspaveli (pegcetakoplan) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) (ICD-10 D59.5)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 38/2023 z dnia 3 kwietnia 2023 roku w sprawie oceny leku Aspaveli (pegcetakoplan) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) (ICD-10 D59.5)”;
2. Raport nr: OT.4231.65.2022 Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Aspaveli (pegcetakoplan) w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5). Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 21 marca 2023 r.