

## Rekomendacja nr 42/2021

z dnia 7 kwietnia 2021 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Ultomiris (rawulizumab) w ramach programu lekowego B.96 „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Ultomiris, Ravulizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., GTIN: 05391527743552, proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted] zł

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

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii na dotychczas proponowanych warunkach.

Ocena skuteczności wnioskowanej technologii opiera się głównie na wynikach porównania bezpośredniego (rawulizumab, RAW vs ekulizumab, EKU) na podstawie dwóch badań RCT (ALXN1210-PNH-301, ALXN1210-PNH-302).

W badaniach potwierdzono hipotezę non-inferiority (rawulizumab nie jest gorszy od ekulizumabu). W badaniu ALXN1210-PNH-301 uniknięcie przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych odnotowano u 73,6% pacjentów z grupy RAW i 66,1% pacjentów z grupy EKU. Skorygowana częstość występowania normalizacji poziomu LDH wyniosła 53,6%, w grupie RAW oraz 49,4% w grupie EKU, a skorygowany OR wyniósł 1,19 (95% CI: 0,80; 1,77).

W badaniu ALXN1210-PNH-302 uniknięcie przetoczeń odnotowano u 85 pacjentów (87,6%) w grupie RAW oraz u 81 pacjentów (82,7%) w grupie EKU. Różnica średniej procentowej zmiany poziomu LDH względem początku badania wyniosła 9,21%, jednakże wartość charakteryzowała się dużą zmiennością w trakcie badania. W etapie głównym badania przełom hemolityczny wystąpił u 5 pacjentów w grupie EKU oraz nie wystąpił u żadnego z pacjentów w grupie RAW. Należy zauważyć, iż w grupie RAW pod koniec fazy głównej, zmęczenie odnotowano u większej liczby pacjentów w porównaniu do wartości początkowej, a duszność będąca jednym z objawów PNH, występowała istotnie statystycznie rzadziej w grupie RAW niż EKU (OR=0,31 (95% CI 0,11; 0,81)).

Jednakże, mając na uwadze wyniki powyższych badań, nie wykazano istotnie statystycznych różnic pomiędzy rawulizumabem a ekulizumabem w zakresie unikania przetoczeń koncentratu krwinek

czzerwonych, 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.

Przeprowadzono również ocenę jakości życia przy pomocy kwestionariuszy FACIT-F (Funkcjonalna Ocena Leczenia Chorób Przewlekłych, ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*) i EORTC QLQ-C30 (Kwestionariusz Jakości Życia Europejskiej Organizacji na Rzecz Badań i Leczenia Nowotworów, ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer*), jednak wyniki nie były istotnie statystyczne.

Powyższe badania charakteryzowały się ograniczeniami m.in.: znacznym udziałem populacji azjatyckiej, brakiem zaślepienia badań, zbiorczym przedstawieniem wyników (nie przedstawiono oddzielnie wyników dla analizowanych grup). W publikacji Peipert 2020 przedstawiono wyniki dotyczące preferencji terapii przez pacjentów (RAW vs EKU). Rawulizumab został wskazany jako preferowana forma leczenia przez 93% (n=88) pacjentów. Jednakże ekulizumab był częściej wybierany przez pacjentów ze względu na mniejszy lęk związany z infuzjami oraz możliwe działania niepożądane związane bezpośrednio z leczeniem.

Profil bezpieczeństwa terapii rawulizumabem był zbliżony do terapii ekulizumabem. W badaniu ALXN1210-PNH-301 w grupie RAW 20 pacjentów doświadczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych (11 w fazie głównej, 9 w fazie przedłużonej), a jedynym zdarzeniem niepożądanym skutkującym przerwaniem leczenia był zgon związany z rakiem płuc uczestnika badania w ramieniu EKU (brak związku z terapią). Infekcje meningokokowe nie wystąpiły w żadnym z badań.

W odniesieniu do analizowanego wskazania, rekomendacje wskazują na zastosowanie ekulizumabu, rawulizumabu oraz, u części pacjentów, zabiegu allo-HSCT (allogeniczne przeszczepienie szpiku kostnego, ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*).

Zgodnie z wynikami przedstawionej analizy ekonomicznej stosowanie rawulizumabu w miejsce ekulizumabu [redacted], ICUR z perspektywy NFZ wynosi [redacted]. Jednocześnie wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Ultomiris, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania ekulizumabu [redacted].

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego z perspektywy NFZ wykazała [redacted]. Należy podkreślić, że z uwagi na przyjęte założenia dotyczące liczebności populacji docelowej oraz fakt, iż dwuletni horyzont czasowy wydaje się za krótki, przeprowadzone oszacowania obarczone są niepewnością i istnieje ryzyko niedoszacowania kosztów stosowania wnioskowanej technologii.

[redacted]

Mając na uwadze, iż zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3, urzędowa cena zbytu RAW, przy której koszt terapii RAW jest nie wyższy niż koszt terapii EKU [redacted]

Rekomendacje refundacyjne wyrażają zróżnicowane stanowiska. Odnaleziono rekomendację pozytywną, 2 rekomendacje pozytywne z ograniczeniem (pochodzą z krajów o PKB wyższym niż Polska) oraz jedną negatywną. Rekomendacje wskazują na fakt braku dowodów na wyższą efektywność kliniczną rawulizumabu względem ekulizumabu.

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez wnioskodawcę, lek Ultomiris jest obecnie refundowany w [REDAKTOWANE] UE i EFTA (na 31 wskazanych) [REDAKTOWANE]. Biorąc pod uwagę ograniczenia oceny skuteczności klinicznej oraz wyniki analizy ekonomicznej i finansowej oraz związane z nimi wątpliwości, objęcie refundacją ocenianej technologii uznaje się za niezasadne.

Mając na względzie problem zdrowotny oraz wyniki badań, Prezes Agencji sugeruje ewentualną zasadność objęcia refundacją przedmiotowej terapii, jednakże w ocenie Prezesa Agencji znacząco względem proponowanych, musiałyby ulec zmianie warunki refundacyjne [REDAKTOWANE] i finansowe [REDAKTOWANE].

### **Przedmiot wniosku**

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

- Ultomiris, Ravulizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., GTIN: 05391527743552, proponowana cena zbytu netto wynosi [REDAKTOWANE] zł

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

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: [REDAKTOWANE]

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 glikozylofosfatydiloinozytolowej (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/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.

Szacowane 5-letnie przeżycie wzrosło z 66,8% (przy braku leczenia ekulizumabem) do 95,5% (terapia ekulizumabem). Najczęstszą przyczyną zgonów w PNH jest zakrzepica szacowana na przyczynę około połowy wszystkich zgonów, natomiast 29–44% pacjentów doświadcza przynajmniej jednego incydentu zakrzepowo-zatorowego.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Najnowsze odnalezione wytyczne kliniczne w ocenianym wskazaniu, tj. leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii, rekomendują stosowanie ekulizumabu, a część z nich wymienia również wnioskowany rawulizumab.

W rekomendacjach klinicznych oraz w opinii ekspertów klinicznych jako opcję alternatywną dla wnioskowanej technologii wskazano również możliwość wykonania procedury allo-HSCT u części pacjentów z PNH.

Z przyjętego w Polsce schematu leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii wynika, iż w ramach funkcjonującego programu lekowego terapia odbywa się z zastosowaniem ekulizumabu.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marzec 2021r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 60), obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.96 „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii ICD-10 D59.5” jest produkt leczniczy Soliris.

Wnioskodawca jako komparator w ocenianym wskazaniu przyjął substancję czynną ekulizumab.

Mając na uwadze powyższe wybór komparatora przez Wnioskodawcę uznano za zasadny.

### **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.

Rawulizumab nie wpływa na wcześniejsze etapy aktywacji dopełniacza, które mają zasadnicze znaczenie dla opsonizacji drobnoustrojów i usuwania kompleksów immunologicznych.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Ultomiris jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów 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

Produkt leczniczy Ultomiris jest wskazany do stosowania w leczeniu 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 obejmuje leczenie dorosłych pacjentów chorych na napadową nocną hemoglobinurię w ramach programu lekowego B.96 „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)”. Tym samym wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym odnoszącym się do leczenia z napadowej nocnej hemoglobinurii u dorosłych 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.

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono badania RCT oceniające skuteczność rawolizumabu (RAW) w porównaniu z ekulizumabem (EKU)

W związku z powyższym przeprowadzono porównanie bezpośrednie na podstawie danych z badań klinicznych:

- ALXN1210-PNH-301 (Study 301) (RAW vs EKU) (publikacje Lee 2019, Schrezenmeier 2020) - otwarte, randomizowane, wielośrodkowe w układzie grup równoległych badanie III fazy. Hipoteza: non-inferiority. Liczba pacjentów: 246 (125 w grupie RAW, 121 w grupie EKU)

Okres obserwacji:

- etap skringowy – 4 tygodnie
- etap główny (randomizowany) – 26 tygodni (183 dni)
- etap follow-up – do roku (Schrezenmeier 2020)

Pacjentów poddano stratyfikacji do 6 grup w oparciu o liczbę jednostek przetoczonego koncentratu krwinek czerwonych w ciągu roku przed włączeniem do badania w wywiadzie oraz na podstawie poziomu LDH, następnie w obrębie utworzonych grup poddano randomizacji w stosunku 1:1 do otrzymywania RAW lub EKU. Do przedłużonej fazy badania włączono 124 pacjentów (99,2%) z ramienia RAW oraz wszystkich pacjentów, którzy ukończyli fazę główną badania w ramieniu EKU (n=119). Fazę przedłużoną ukończyło 121 pacjentów z grupy RAW oraz 114 z grupy EKU. Nie zastosowano zaślepienia pacjentów i badaczy. Do badania włączano dorosłych pacjentów, którzy wcześniej nie stosowali inhibitorów układu dopełniacza.

- ALXN1210-PNH-302 (Study 302) (RAW vs EKU) (Kulasekararaj 2019, Kulasekararaj 2020) - otwarte randomizowane, wielośrodkowe w układzie grup równoległych badanie III fazy. Hipoteza: non-inferiority. Liczba pacjentów: 195 (97 w grupie RAW, 98 w grupie EKU)

Okres obserwacji:

- etap skringowy – 4 tygodnie;
- etap główny (randomizowany) – 26 tygodni (183 dni);
- follow-up badania – do roku; (Kulasekararaj 2020)
- badanie w toku

Pacjentów poddano stratyfikacji w oparciu o liczbę przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (kccz), następnie w obrębie utworzonych grup poddano randomizacji w stosunku 1:1 do otrzymywania RAW lub EKU. Nie zastosowano zaślepienia pacjentów i lekarzy. Do badania włączano dorosłych pacjentów, którzy przyjmowali ekulizumab przez co najmniej 6 miesięcy.

Według wnioskodawcy w badaniach ALXN1210-PNH-301 oraz ALXN1210-PNH-302, w związku z brakiem zastosowania zaślepienia, błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji i oceną punktów końcowych oceniono w badaniach jako wysoki na podstawie oceny Cochrane Collaboration. Zdaniem wnioskodawcy, ze względu na obiektywność części ocenianych punktów końcowych,

metodyka badań nie powinna mieć wpływu na wyniki. W obu badaniach błąd systematyczny wynikający z selekcji określono jako niejasny do określenia w stosunku do metody zastosowanej do utajnienia kodu randomizacji.

Do analizy włączono także 4 publikacje:

- Peipert 2020 - przedstawienie wyników badania ALXN1210-PNH-302s, w którym oceniano preferencje pacjentów dotyczące stosowanej terapii (RAW vs EKU). Do badania włączono uczestników badania ALXN1210-PNH-302, którzy ukończyli fazę przedłużoną.
- Brodsky 2021 - analiza retrospektywna post hoc mającą na celu ewaluację przyczyn oraz parametrów klinicznych związanych ze zdarzeniami BTH (przełom hemolityczny, ang. *breakthrough hemolysis*), na podstawie wyników powyższych badań 301 i 302 (pierwsze 26 tygodni badań).
- Pike 2020 – opis 4 przypadków z PNH leczonymi inhibitorami układu dopełniacza ze stwierdzonym COVID-19. Ekulizumabem leczonych było trzech pacjentów, rawulizumabem jeden. Przetoczenia kkcż. w trakcie hospitalizacji wymagało 3 pacjentów (1 RAW, 2 EKU), jeden z nich (leczony ekulizumabem) zmarł po pogorszeniu się wydolności oddechowej i trwałej hemolizie.
- Fureder 2020 - opis przypadku 48-letniego mężczyzny ze stwierdzoną PNH. Pacjent zgodził się na leczenie ekulizumabem, następnie pacjentowi zaproponowano zmianę terapii na terapię rawulizumabem.

W badaniach włączonych do analizy oceniano m.in. następujące punkty końcowe:

- Pierwszorzędowe punkty końcowe:
  - unikanie przetoczeń/hemolizy (ALXN1210-PNH-301)
  - aktywność LDH (ALXN1210-PNH-302)
- Drugorzędowe punkty końcowe:
  - jakość życia
  - czas do wystąpienia normalizacji aktywności LDH
  - częstość występowania BTH
  - stabilizacja poziomu hemoglobiny
  - częstość przetoczeń kkcż
  - preferencje chorych w stosunku do rodzaju terapii

W badaniach włączonych do analizy wykorzystano następujące skale medyczne:

- FACIT-F – Funkcjonalna Ocena Leczenia Chorób Przewlekłych (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue) – skala mierząca jakość życia związaną ze stanem zdrowia u pacjentów z różnymi chorobami przewlekłymi. Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia pacjenta;
- EORTC QLQ-C30 – Kwestionariusz Jakości Życia Europejskiej Organizacji na Rzecz Badań i Leczenia Nowotworów (European Organization for Research and Treatment of Cancer) - Kwestionariusz ten ocenia ogólny stan zdrowia i stan funkcjonalny, oraz występowanie innych objawów. W przypadku oceny ogólnego stanu zdrowia oraz oceny funkcjonowania zwiększenie wyniku oznacza poprawę jakości życia. W przypadku oceny objawów obniżenie wyniku oznacza poprawę jakości życia.

- PHN-PQQ - PNH-specific Patient Preference Questionnaire – kwestionariusz oceniający preferencje dotyczące stosowanej terapii (wybór pomiędzy RAW a EKU/brak preferencji) wśród pacjentów chorujących na PHN.

W ocenie zastosowano następujący parametr statystyczny:

- OR – iloraz szans (ang. odds ratio)

#### Skuteczność

##### ALXN1210-PNH-301 (Lee 2019, Schrezenmeier 2020)

Hipoteza non-inferiority została oparta na pierwszorzędowych punktach końcowych:

- dolna granica 95% CI dla różnicy w częstości unikania przetoczeń między rawulizumabem i ekulizumabem jest większa niż -20%
- dolna granica 95% CI dla OR (rawulizumab vs ekulizumab) normalizacji LDH jest większa niż OR=0,39

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%, EKU 49,4%. Skorygowany OR wyniósł 1,19 (95% CI: 0,80; 1,77).

Czas do wystąpienia normalizacji aktywności LDH stanowił dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy w badaniu. Mediana u pacjentów z grupy EKU (29 dni) była dłuższa o 5 dni niż RAW (24 dni). W grupie RAW odsetek pacjentów z normalizacją LDH był wyższy podczas większości wizyt. Wyniku nie interpretowano pod kątem istotności statystycznej ze względu na brak potwierdzenia hipotezy superiority dla wybranych drugorzędowych punktów końcowych.

Różnice średnich w unikaniu przetoczeń, normalizacji LDH oraz wszystkich kluczowych drugorzędowych punktach końcowych wskazywały na przewagę rawulizumabu nad ekulizumabem, jednak wyniki te nie były istotne statystycznie. Ocena częstości występowania dużych zdarzeń naczyniowych stanowiła dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy, wystąpiły u 2 (1,6%) uczestników RAW i u 1 (0,8%) EKU, różnica statystycznie nieistotna.

#### Jakość życia

Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza FACIT-F (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue*) stanowiła kluczowy drugorzędowy punkt końcowy. Wykazano, że rawulizumab był nie gorszy od ekulizumabu w przypadku oceny zmiany wyniku w kwestionariuszu FACIT-F względem wartości z początku badania. Różnica średnich wynosiła 0,67 (-1,21; 2,55), a dolna granica przedziału ufności dla otrzymanej różnicy średnich była wyższa od wartości -5,0 wymaganej dla potwierdzenia hipotezy non-inferiority.

Jakość życia była badana 5-krotnie w głównej fazie badania (1., 4., 10., 18., oraz 26 tyg.), natomiast w fazie przedłużonej 1-krotnie, jedynie w 52. tyg. badania. Stosowanie różnych okresów obserwacji może ograniczać wnioskowanie dotyczące jakości życia w fazie follow-up. W fazie głównej badania większa zmiana w porównaniu do wartości początkowej była zauważalna w grupie RAW 7,1 pkt, w grupie EKU 6,4 pkt.

W fazie przedłużonej, w której wszyscy uczestnicy badania otrzymywali rawulizumab (RAW-RAW vs EKU-RAW) utrzymała się dysproporcja między badanymi grupami. W grupie RAW-RAW procent pacjentów, u których nastąpiła poprawa  $\geq 3$  punktów FACIT-F wzrósł z 61,6% do 64,5%, w grupie EKU-RAW spadł z 58,7% do 57,1%.

ALXN1210-PNH-302 (Kulasekararaj 2019, Kulasekararaj 2020)

Wyniki: Pierwszorzędownym punktem kocowym była hemoliza, mierzona jako procentowa zmiana aktywności LDH względem początku badania. Różnica średnich wynosiła 9,21 (95% CI: -0,42; 18,84) a dolna granica przedziału ufności dla otrzymanej różnicy średnich była wyższa od wartości -15% wymaganej dla potwierdzenia hipotezy non-inferiority.

Ponieważ hipoteza non-inferiority została potwierdzona zarówno dla pierwszorzędownego punktu końcowego oraz wszystkich kluczowych drugorzędownych punktów końcowych. Przeprowadzone testowanie hipotezy superiority dla oceny zmiany aktywności LDH względem początku badania, nie wykazało istotnych statystycznie różnic między grupami ( $p=0,058$ ), w związku z czym odstąpiono od dalszego testowania hipotezy superiority.

Różnice średnich w normalizacji LDH, częstości BTH, unikaniu przetoczeń oraz stabilizacji poziomu hemoglobiny wskazywały na przewagę rawulizumabu nad ekulizumabem, jednak wyniki te nie były istotne statystycznie (dla  $\alpha=0,05$ ). Wyniki badania ALXN1210-PNH-302 potwierdzają hipotezę non-inferiority dla każdego z ocenianych punktów końcowych.

W grupie EKU średni poziom wolnego białka C5 utrzymywał się na stabilnym poziomie (nie przekraczającym 0,5  $\mu\text{g/ml}$ ), w grupie RAW widoczna była charakterystyczna tendencja do wzrostu średniej w okresach między podaniami kolejnych dawek. Pomimo występowania stabilnej średniej wolnego C5 wśród pacjentów z grupy EKU, odnotowano przypadki nieoptymalnej inhibicji białka C5 wyrażające się w przekroczeniu poziomu wolnego C5 u niektórych pacjentów 10  $\mu\text{g/ml}$ . W grupie RAW oraz w fazie przedłużonej badania nie zaobserwowano żadnego przypadku przekroczenia poziomu wolnego C5 powyżej 0,5  $\mu\text{g/ml}$ .

**Jakość życia**

Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza FACIT-F stanowiła kluczowy drugorzędowny punkt końcowy. Wykazano, że rawulizumab był nie gorszy od ekulizumabu w przypadku oceny zmiany wyniku w kwestionariuszu FACIT-F względem wartości z początku badania. Różnica średnich wyniosła 1,47 (-0,21; 30,15), a dolna granica przedziału ufności dla otrzymanej różnicy średnich była wyższa od wartości -3,0 wymaganej dla potwierdzenia hipotezy non-inferiority.

**Bezpieczeństwo**

Badanie ALXN1210-PNH-301 (RAW vs EKU) (Lee 2019, Schrezenmeier 2020)

Zdarzenia niepożądane zaobserwowano u 88% pacjentów z grupy RAW oraz u 86,8% z grupy EKU. Najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądany 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 w żadnym z ramion. Jedynym zdarzeniem niepożądany skutkującym przerwaniem leczenia był zgon związany z rakiem płuc uczestnika badania w ramieniu EKU.

Badanie ALXN1210-PNH-302 (RAW vs EKU) (Kulasekararaj 2019, Kulasekararaj 2020)

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 mniejszą częstością odpowiednio u 79,2% pacjentów z ramienia RAW-RAW oraz u 74,7% w grupie EKU-RAW. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożadanymi 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%) fazy przedłużonej badania najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożadanymi 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

W publikacji przedstawiono względne ryzyko wystąpienia BTH w grupach pacjentów, u których stwierdzono poziom białka C5  $<0,5 \mu\text{g/mL}$  i  $\geq 0,5 \mu\text{g/mL}$ . Wykazano, że w badaniach 301 i 302 ryzyko wystąpienia BTH w grupie pacjentów z C5  $\geq 0,5 \mu\text{g/mL}$  jest odpowiednio 7,7 oraz 17,9 razy wyższe. W ramach dodatkowych analiz wykonano porównanie między grupami RAW i ECU dla dwóch badań oddzielnie, dotyczących normalizacji LDH, ekstrapolacji liczby występowania BTH na 100 pacjentolat oraz prognozy czasu do pierwszych BTH związanych z różnymi przyczynami. Wszystkie wyniki dodatkowych analiz wykazały istotnie statystyczną przewagę terapii rawulizumabem nad terapią ekulizumabem.

#### Peipert 2020 (preferencje pacjentów)

W badaniu 302s, preferencje pacjentów dotyczące stosowanej terapii zostały ocenione za pomocą PNH-specific Patient Preference Questionnaire (PNH-PQQ). Rawulizumab został wskazany jako preferowana forma leczenia przez 93% (n=88) pacjentów, w porównaniu do 7% pacjentów, którzy nie mieli zdania (n=6) lub preferowali ekulizumab (n=1). Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie.

#### Pike 2020

W publikacji autorzy przedstawiają możliwość zwiększenia ryzyka wystąpienia BTH w PNH wywołanego przez zwiększoną aktywację układu krzepnięcia i podatność na chorobę zakrzepowo-zatorową związaną z infekcjami COVID-19. Proponowane jest użycie inhibitorów układu dopełniacza w celu osłabienia powikłań związanych z reakcjami autoimmunologicznymi w COVID-19.

#### Fureder 2020

Publikacja przedstawia opis przypadku 48-letniego mężczyzny z PNH przechodzącego z terapii ekulizumabem na terapię rawulizumabem. W trakcie zmiany u pacjenta nie zaistniały żadne działania niepożądane ani nie doświadczył przełomu hemolitycznego. Nie zaobserwowano istotnych różnic między ekulizumabem, a rawulizumabem w utrzymaniu poziomu LDH, częstości wykonywania przetoczeń kkc. ani występowania BTH.

Zgodnie z ChPL Ultomiris:

- Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi leku (występującymi bardzo często,  $\geq 1/10$ ) są: biegunka, nudności, wymioty, zapalenie nosa i gardła oraz ból głowy. Najcięższymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi u pacjentów w badaniach klinicznych są zakażenie meningokokowe i posocznica meningokokowa.
- Ze względu na mechanizm działania rawulizumabu jego stosowanie zwiększa podatność pacjenta na zakażenie meningokokowe/posocznicę meningokokową (wywołane przez *Neisseria meningitidis*). W celu zmniejszenia ryzyka zakażenia konieczne jest zaszczepienie wszystkich pacjentów przeciwko zakażeniom meningokokowym na co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia rawulizumabem, chyba że ryzyko związane z opóźnieniem leczenia rawulizumabem przeważa nad ryzykiem związanym z wystąpieniem zakażenia meningokokowego.
- Przed rozpoczęciem leczenia rawulizumabem zaleca się rozpoczęcie szczepień pacjentów z PNH i aHUS zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień.
- Należy zachować ostrożność podczas podawania rawulizumabu pacjentom z czynnymi zakażeniami układowymi. Rawulizumab hamuje końcową fazę aktywacji dopełniacza, dlatego pacjenci mogą być bardziej podatni na zakażenia wywołane przez gatunki z rodzaju *Neisseria* i bakterie otoczkowe.

- Podanie produktu rawulizumabu może wywołać reakcje na infuzję. W przypadku wystąpienia reakcji na infuzję należy przerwać infuzję rawulizumabu i wdrożyć odpowiednie środki wspomagające w przypadku wystąpienia objawów niestabilności układu sercowo-naczyniowego lub niewydolności układu oddechowego.

Na stronie WHO via baza VigiAccess odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii lekiem Ultomiris. Dotychczas działania niepożądane zostały zgłoszone u 859 pacjentów. 768 (89%) pochodziło z Ameryki Północnej i Południowej, 89 (10%) z Europy. Najwięcej działań zareportowano w 2019 roku - 484. W roku 2020 do tej pory zarejestrowano ich 277, w tym roku 98. Większość zgłaszano u kobiet (54%).

Na stronach internetowych instytucji monitorujących bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL, Europejska Agencja Leków – EMA, ang. *European Medicines Agency*, Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków - FDA ang. *Food and Drug Administration*) nie odnaleziono komunikatów odnoszących się do wnioskowanej technologii, które nie zostałyby uwzględnione w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego Ultomiris.

### Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- Przedstawione badania bezpośrednio porównują wnioskowaną interwencję z komparatorem (ekulizumab), zarówno w populacji wcześniej poddanej terapii inhibitorem białka C5 dopełniacza, jak i u pacjentów dotychczas nieleczonych.
- Badania mają krótki okres obserwacji (etap główny wynosił 26 tygodni), dlatego też wnioskodawca w ramach analizy klinicznej przedstawił wyłącznie dane z dłuższego okresu obserwacji (52 tygodnie).
- W badaniu Study 301 populacja azjatycka stanowiła większość badanej populacji, a w badaniu Study 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.
- Wnioskodawca przedstawiając częstość występowania objawów klinicznych PNH w badaniach 301 i 302 stwierdza brak znamienych statystycznie różnic między grupami RAW i EKU. W przypadku badania 301 istotną statystycznie różnicą jest częstość występowania bólu w klatce piersiowej w pierwszym tygodniu badania. W badaniu 302 istotną statystycznie różnicą było częstsze występowanie duszności w grupie EKU w 26. tygodniu. Wskazuje to na istotną różnicę między populacjami rozpoczynającymi leczenie.
- W Study 301 i 302 wyniki zostały przedstawione zbiorczo dla wszystkich stratyfikowanych grup (ciężkość przebiegu choroby przed przystąpieniem do badania), co wiąże się z brakiem możliwości oceny wyników w poszczególnych subpopulacjach.
- W wyniku alokacji do grup w badaniach 301 oraz 302, do grupy EKU zostali zakwalifikowani pacjenci istotnie częściej zgłaszający wybrane objawy PNH. W Study 301 w pierwszym tygodniu badania ból w klatce piersiowej w grupie EKU występował 4 razy częściej, natomiast w Study 302 w pierwszym tygodniu badania, wśród pacjentów z grupy EKU częściej zgłaszano zmęczenie.
- W badaniu Study 301 wyniki dla drugorzędowego punktu końcowego „zaburzenia erekcji” zostały procentowo przedstawione dla całej populacji w grupach RAW i EKU, zamiast wyłącznie

dla grupy mężczyzn. Zaprezentowanie wyniku w ten sposób może skutkować błędną interpretacją.

- W badaniu Study 301 ocena w skali FACIT-F była dokonana 5-krotnie w fazie głównej badania, natomiast w fazie follow-up badanie przeprowadzono raz w 52 tyg. Taka rozbieżność okresów obserwacji może stanowić ograniczenie wnioskowania dotyczącego jakości życia w przedłużonej fazie badania.
- Wnioskodawca powołuje się na minimalizację popełnienia błędu systematycznego, pomimo braku zaślepienia pacjentów oraz badaczy, wskazując na obiektywność ocenianych punktów końcowych. Warto jednak zaznaczyć, że brak zaślepienia może mieć istotny wpływ na uzyskane wyniki.
- Nie zidentyfikowano badań dotyczących efektywności praktycznej.

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

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł)*

*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.*

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę było określenie opłacalności stosowania w Polsce rawulizumabu (Ultomiris) w leczeniu dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię:

1. u których obserwuje się hemolizę i jeden lub kilka objawów wskazujących na dużą aktywność choroby;
2. stabilnych klinicznie po otrzymywaniu leczenia ekulizumabem przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy.

Stosowanie rawulizumabu (RAW) porównano ze stosowaniem ekulizumabu (EKU) w ramach analizy kosztów-żyteczności (ang. *cost utility analysis*, CUA).

Założenia analizy:

- perspektywa płatnika publicznego (NFZ) (nie przeprowadzono analizy z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) z uwagi na tożsamość oszacowań z perspektywą NFZ),
- horyzont czasowy dożywności (ok. 55-letni oraz ok. 52-letni horyzont czasowy, w zależności od rozpatrywanej kohorty chorych niestosujących wcześniej EKU lub po terapii EKU),
- uwzględnione koszty substancji czynnych, podania, kwalifikacji do programu lekowego, koncentratu krwinek czerwonych i jego podania oraz zdarzeń niepożądanych związanych z przełomem hemolitycznym.
- w analizie wrażliwości uwzględniono koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy,

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono analizę deterministyczną i probabilistyczną. W analizie deterministycznej testowano m.in. parametry związane z użytecznościami, kosztami, horyzontem czasowym czy stopami dyskontowymi (łącznie 32 scenariusze). W żadnym ze scenariuszy nie doszło do zmiany wnioskowania.

*Ograniczenia*

Na niepewność przedstawionych wyników miały wpływ m.in. następujące aspekty modelu ekonomicznego:

- parametry uwzględnione w analizie ekonomicznej zostały oparte na wynikach przedstawionych w ramach analizy klinicznej, zatem jej ograniczenia mają zastosowania również dla modelu zastosowanego w analizie użyteczności kosztów (ang. *cost-utility analysis*, CUA).

**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 związku z brakiem wskazania wyższości rawulizumabu (rozumianej jako istotnej statystycznej różnicy na korzyść ocenianej technologii) wobec ekulizumabu w odnalezionych badaniach RCT ALXN1210-PNH-301 i ALXN1210-PNH-302, w opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. W odnalezionych badaniach wykazano, że RAW jest nie-gorszy od EKU.

W odpowiedzi wnioskodawca wskazał, że „o przewadze RAW względem EKU świadczą istotne statystycznie różnice w wynikach badań [RCT] raportowane w publikacji Brodsky 2021”. Należy mieć

na uwadze, że w publikacji Brodsky 2021 dokonano retrospektywnej analizy post hoc, wykorzystującej dane z fazy głównej (26 tyg.) dwóch badań RCT, jednakże nie uwzględniono danych dotyczących pełnego okresu obserwacji pacjentów (52 tyg.). Ograniczeniem analizy jest również brak korekty wyników ze względu na istotne statystycznie różnice między populacjami rozpoczynającymi leczenie. Uwagę zwraca fakt, iż nie przeprowadzono analiz w podgrupach, istotnych dla wnioskowania (zaawansowanie choroby w momencie rozpoczęcia leczenia inhibitorami C5.)

Zgodnie z aktualnie obowiązującą interpretacją, różnice wykazane w publikacji Brodsky 2021 nie wypełniają warunku opisanego w art. 13. Należy również zwrócić uwagę na ograniczenia metodologiczne dodatkowych analiz przedstawionych w powyższej publikacji.

Biorąc pod uwagę powyższe, w opinii Agencji powyższe okoliczności nie są tożsame z wykazaniem wyższości w rozumieniu art. 13. ustawy. Dlatego też Agencja pozostaje na stanowisku, iż przedstawione badania RCT dowodzą, że RAW jest nie-gorszy od EKU, zatem zachodzą okoliczności opisane w art. 13 ustawy.

Oszacowana przez Agencję wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Ultomiris, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania ekulizumabu wynosi [redacted]. Na potrzeby obliczeń przyjęto koszt ekulizumabu, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marzec 2021 r., horyzont czasowy 8 tygodni, dawkowanie odpowiednio za ChPL Ultomiris i Soliris. Dawka RAW 3300 mg co 8 tygodni (11 opakowań produktu Ultomiris; przyjęto m.c. od  $\geq 60$  do  $< 100$ ), dawka EKU 900 mg co 2 tygodnie (3 opakowania produktu Soliris) oraz koszt każdego podania RAW/EKU na podstawie kosztu hospitalizacji jednodniowej w Polsce (486,72 zł).

### **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 leku Ultomiris (rawulizumab) w leczeniu dorosłych chorych na napadową nocną hemoglobinurię: u których obserwuje się hemolizę i jeden lub kilka objawów klinicznych wskazujących na dużą aktywność choroby; stabilnych klinicznie po otrzymywaniu leczenia ekulizumabem przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy, przeprowadzono wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w dwuletnim horyzoncie czasowym (od stycznia 2021 do grudnia 2022). Perspektywa ta jest tożsama z perspektywą wspólną (płatnika publicznego i pacjenta). Koszty przyjęto analogicznie jak w analizie ekonomicznej. Liczebność populacji docelowej oszacowano na [redacted] pacjentów w I oraz [redacted] pacjentów w II roku analizy.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W ramach analizy wrażliwości testowano następujące parametry, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki:

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne założenia dla modelowania krzywej wejścia chorych do leczenia i ustalenia się równowagi rynkowej (analiza scenariuszy). Wnioskowanie z analizy nie zmienia się dla żadnego z rozpatrywanych scenariuszy.

[Redacted text block]

#### *Ograniczenia*

[Redacted text block]

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące czynniki:

- [Redacted list item]

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- Za niewystarczający należy uznać opis na jakiej podstawie oszacowano liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie wnioskowaną technologią, mając na uwadze przybliżoną roczną zapadalność oraz dotychczasowe dane.
- [Redacted]
- [Redacted]
- Wnioskodawca nie uwzględnił w analizie wpływu na budżet odsetka pacjentów kwalifikujących się do procedury allo-HSCT, będącej jedyną metodą o potwierdzonej skuteczności na wyleczenie choroby. Należy zauważyć, iż wykonanie tej procedury u pacjentów z PNH leczonych w ramach programu lekowego dla ekulizumabu zostało sfinansowane ze środków publicznych.
- Założenia wnioskodawcy są niespójne z wskazywanym we wniosku poziomem sprzedaży, [Redacted] , co nie zostało uzasadnione. [Redacted]

W związku z powyższymi wynikami oszacowań obarczone są niepewnością i istnieje ryzyko niedoszacowania kosztów stosowania wnioskowanej technologii.

### Uwagi do programu lekowego

Eksperti kliniczni w opiniach przekazanych do Agencji zgłosili następujące uwagi do zapisów programu lekowego, odpowiednio w odniesieniu do:

- kryteriów kwalifikacji
  - ✓ Jeden z ekspertów stwierdził, iż kryteria kwalifikacji w rzeczywistości definiują bardzo zbliżoną lub nawet taką samą populację pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniach klinicznych przedstawionych w analizie klinicznej, co nie powinno skutkować zwiększeniem liczby leczonych pacjentów.
  - ✓ Jeden z ekspertów zaproponował dodanie do kryteriów kwalifikacji [REDACTED]. Wg eksperta ze względu, iż nie jest możliwe przewidzenie reakcji pacjenta na leczenie, proponuje on, aby do leczenia rawulizumabem kwalifikować pacjentów uprzednio leczonych ekulizumabem (czas obserwacji pacjenta po odstawieniu rawulizumabu jest dłuższy niż po odstawieniu ekulizumabu).
  - ✓ Jeden z ekspertów wskazał, iż [REDACTED]. Natomiast w ChPL zamieszczono informację o stosowaniu skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia oraz do 8 miesięcy po okresie leczenia przez kobiety w wieku rozrodczym.
- badań przy kwalifikacji do leczenia
  - ✓ Jeden z ekspertów zaproponował dodanie do badań przy kwalifikacji oznaczanie D-dimerów.
- monitorowaniu skuteczności leczenia
  - ✓ Jeden z ekspertów zaproponował dodanie do monitorowania skuteczności leczenia oznaczanie D-dimerów.
  - ✓ Jeden z ekspertów zaproponował dodanie do monitorowania skuteczności leczenia weryfikowania skuteczności leczenia przez zespół koordynacyjny co 6 miesięcy.
- specjalnych ostrzeżeń i środków dotyczących stosowania leku
  - ✓ Jeden z ekspertów zaproponował rozważenie doprecyzowanie wytycznych odnośnie wczesnego wykrycia objawów infekcji meningokokowej (określone zasady dla lekarza, potwierdzone przeszkolenie pacjenta).
  - ✓ Jeden z ekspertów wskazuje na konieczność wykonania szczepienia przeciw *Neisseria meningitidis* na 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, a jeśli zachodzi konieczność natychmiastowego zastosowania leku, należy przez 2 tygodnie podawać antybiotyki.
- czasu leczenia w programie
  - ✓ Jeden z ekspertów wskazuje na fakt, iż jest to terapia przewlekła.



- kryteriów wyłączenia
  - ✓ Jeden z ekspertów zaproponował dopisanie do kryteriów wyłączenia „pkt 8) brak efektów leczenia”.
  - ✓ Jeden z ekspertów zaproponował dopisanie do kryteriów wyłączenia „ciężkich reakcji alergicznych (wstrząs anafilaktyczny)” oraz „rezygnacji chorego z leczenia”.

Ponadto sugeruje się rozważenie uwag Agencji dotyczących kryteriów kwalifikacji:

- Jeden z ekspertów zwraca również uwagę na potrzebę zamieszczenia w programie lekowym zapisu pozwalającego Zespołowi Koordynującemu dokonywać modyfikacji dawki lub odstępów czasów pomiędzy dawkami na podstawie stanu klinicznego pacjenta i skuteczności terapii. Związane jest to z zależnością masy ciała pacjentów i dawkowania rawulizumabu.
- Kryteria dotyczące czasu leczenia w programie oraz kryteria wyłączenia z programu powinny być poszerzone o możliwość wyłączenia pacjentów w przypadku kwalifikacji do procedury przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku – allo-HSCT. Stosowanie inhibitorów C5 po przeszczepieniu, w przypadku eradykacji choroby podstawowej (poprzez wynik cytometrii przepływowej dla obecności cPNH) wydaje się być nieuzasadnione. Brak jest danych dotyczących skuteczności leczenia pacjentów inhibitorami C5 po niepowodzeniu procedury.

### **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 w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono następujące rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- Associação Brasileira de Hematologia ABHH 2020 (brazylijskie)
- Canadian PNH Network CPNHN 2018 (kanadyjskie)
- Parker 2016
- National Organization for Rare Disorders NORD 2019
- Hill 2017
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGHO 2019 (niemieckie)
- PNH Education and Study Group PESG 2016

W wymienionych wytycznych wyróżnia się leczenie objawowe PNH obejmujące różne interwencje polegające na:

- suplementacji kwasu foliowego, witaminy B12 oraz żelaza,
- stosowaniu GKS (glikokortykosteroidów), leków przeciwzakrzepowych,
- przetoczeniu koncentratu krwinek czerwonych.

Wszystkie wymienione wytyczne kliniczne zgodnie zalecają stosowanie ekulizumabu u pacjentów z objawową PNH, zakrzepicą związaną z PNH lub powikłaniami związanymi z hemolizą. W przypadku pacjentów z ciężką niewydolnością szpiku kostnego zaleca się allo-HSCT lub przeszczepienie szpiku kostnego.

Wnioskowana technologia wymieniona jest w trzech wytycznych NORD 2019, DHGO 2019 oraz ABHH 2020. W wytycznych przedstawiono drugi inhibitor układu dopełniacza jakim jest rawulizumab, zwracając uwagę na non-inferiority w efektywności klinicznej oraz możliwość podawania co 8 tygodni (w porównaniu do podawania ekulizumabu co 2 tygodnie).

Zwrócono również uwagę na konieczność stosowania antybiotykoterapii i szczepień przeciwko meningokokom w celu uniknięcia infekcji, potencjalnie przyczyniających się do występowania przełomów hemolitycznych.

#### *Rekomendacje refundacyjne*

Podczas wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono jedną rekomendację pozytywną (Haute Autorité de Santé - HAS 2020), 2 rekomendacje pozytywne z ograniczeniem (Scottish Medicines Consortium - SMC 2021, Gemeinsamer Bundesausschuss - G-Ba 2020) i jedną rekomendację negatywną (National Centre for Pharmacoeconomics NCPE 2020, Irlandia). W rekomendacji pozytywnej zwraca się głównie uwagę na zauważalną korzyść stosowania leku Ultomiris względem leku Soliris. W rekomendacjach negatywnych zwraca się uwagę na konieczność przeprowadzenia pełnej oceny HTA. Rekomendacje pozytywne z ograniczeniem podkreślają fakt braku dowodów na wyższą efektywność kliniczną rawulizumabu względem ekulizumabu.

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19.01.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.390.2020.19MN), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku: Ultomiris, Ravulizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., GTIN: 05391527743552, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego i uzgodnionego z wnioskodawcą 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 2021 r., poz. 523, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 42/2021 z dnia 6 kwietnia 2021 roku w sprawie oceny leku Ultomiris (rawulizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5) rawulizumabem”.

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 42/2021 z dnia 6 kwietnia 2021 roku w sprawie oceny leku Ultomiris (rawulizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5) rawulizumabem”.
2. Raport nr OT.4231.1.2021 „Wniosek o objęcie refundacją leku Ultomiris (rawulizumab) w ramach programu lekowego Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5) rawulizumabem. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 24 marca 2021 r.