



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 81/2021 z dnia 28 czerwca 2021 roku

w sprawie oceny leku Ultomiris (rawulizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D59.3) rawulizumabem”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ultomiris (rawulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., kod EAN: 05391527743552, w ramach programu lekowego: „Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D59.3) rawulizumabem”, w ramach odrębnej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Jednocześnie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ultomiris (rawulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg, 1 fiol., kod EAN: 05391527743552, w ramach wspólnego programu lekowego z ekulizumabem, w ramach jednej grupy limitowej.

Rada uważa, że Zespół Koordynacyjny powinien mieć możliwość wyboru i zamiany leku, w zależności od sytuacji klinicznej oraz modyfikacji dawkowania lub interwałów czasowych pomiędzy dawkami, na podstawie stanu klinicznego pacjenta i skuteczności terapii.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

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



w wieku od 0 do 4 lat (3 na milion dzieci), natomiast w wieku 5–9 lat i 10–15 lat chorobowość spada do 0,3-0,4 na milion.

Dostępne metody leczenia to wymiana osocza (plazmafereza), która wydaje się być skuteczniejsza niż podawanie jedynie osocza świeżo mrożonego. Często konieczna jest dializoterapia. Rokowanie bez zastosowania inhibitora dopełniacza jest niekorzystne.

W Polsce ze środków publicznych finansowany jest inhibitor dopełniacza – ekulizumab, w ramach programu lekowego. Mechanizm jego działania to inhibicja końcowej fazy aktywacji dopełniacza, poprzez wiązanie z białkiem C5, hamujące jego rozpad na podjednostki C5a i C5b, zapobiegając w ten sposób wytwarzaniu C5b-9 i jest identyczny z mechanizmem działania wnioskowanej technologii - rawulizumabu. Oba przeciwciała monoklonalne działają podobnie, przy czym ekulizumab jest podawany co dwa tygodnie, a rawulizumab co 8 tygodni, co jest wygodniejsze dla pacjentów.

Dowody naukowe

Badanie ALXN1210-aHUS-311 RAW (Rondeau 2020), trzeciej fazy, jednoramienne, wieloośrodkowe, przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania rawulizumabu w populacji dorosłych z aHUS, obejmowało 58 pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami dopełniacza.

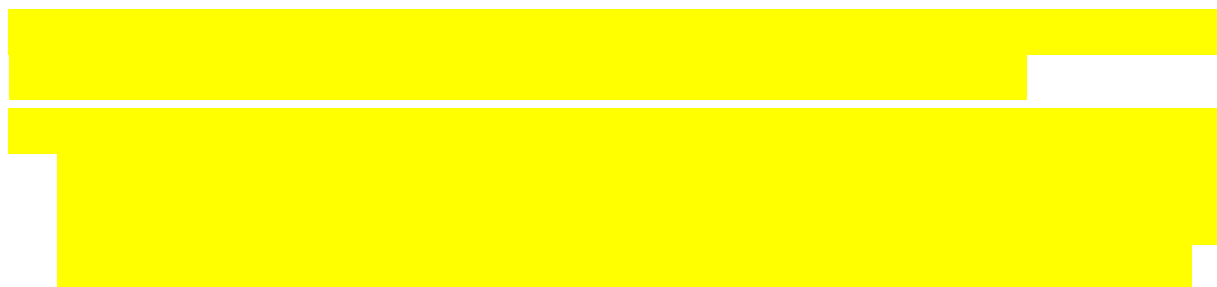
Pierwszorzędowym punktem końcowym była odpowiedź całkowita cTMA, którą definiowano jako normalizację liczby płytek krwi ($\geq 150\ 000/\mu\text{l}$), normalizację aktywności LDH ($\leq 246\ \text{U/l}$) i $\geq 25\%$ poprawę stężenia kreatyniny w surowicy. Odpowiedź całkowitą osiągnęło 30 (53,6%) pacjentów, normalizację hematologiczną 41 (73,6%) pacjentów. W ramach składowych hematologicznych u większości zaobserwowano poprawę względem początku badania. Po rozpoczęciu terapii rawulizumabem w pierwszych tygodniach badania zauważalna była dynamiczna zmiana ocenianych parametrów. W zakresie liczby płytek krwi zauważalna jest najszybsza stabilizacja parametru (około 8. dnia). W przypadku LDH, hemoglobiny oraz eGFR zauważalna była stopniowa poprawa, trwająca około 71 dni, po których następowała stabilizacja parametrów do końca badania. Czynność nerek (eGFR) znacznie poprawiła się w stosunku do wartości wyjściowej, z medianą wzrostu 29,0 ml/min na 1,73 m². Dializy przerwano u 17 pacjentów (58,6%), którzy byli dializowani na początku, z medianą czasu trwania dializ wynoszącą 30 dni. Spośród 27 pacjentów, którzy nie byli dializowani na początku badania, u 21 (77,8%) nie zaszła konieczność rozpoczęcia dializ w momencie oceny końcowej w 183. dniu badania. W wyniku zaobserwowanej poprawy eGFR u 32 (68,1%) z 47 pacjentów, dla których były dostępne dane, kategoria eGFR również uległa poprawie. Pogorszenie w obrębie kategorii eGFR, względem początku badania, wystąpiło u 2 pacjentów z 7 pacjentów.

Zdarzenia niepożądane zaobserwowano u wszystkich pacjentów włączonych do badania. Do najczęściej występujących AE zaliczały się ból głowy, biegunka i wymioty. Ponad połowa pacjentów doświadczyła ciężkich zdarzeń niepożądanych: nadciśnienie, zapalenie płuc, infekcje dróg moczowych i wstrząs septyczny.

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

Po rozpoczęciu terapii rawulizumabem, analogicznie do badania przedstawionego w publikacji Rondeau 2020, w pierwszych tygodniach badania zauważalna była dynamiczna zmiana ocenianych parametrów. Najszybszą poprawę obserwowano w zakresie liczby płytek krwi (około 8. dnia). W przypadku LDH, hemoglobiny oraz szacowanego eGFR zauważalna była stopniowa poprawa trwająca około 43 dni, po których następowała stabilizacja parametrów. Dializy przerwano u 5 pacjentów (83,3%), którzy byli dializowani na początku, z medianą czasu trwania dializ wynoszącą 30 dni. Żaden z pacjentów włączonych do badania nie wymagał rozpoczęcia leczenia dializami. U 32 (68,1%) z 47 pacjentów, dla których były dostępne dane, kategoria eGFR również uległa poprawie. U żadnego z pacjentów przez cały okres trwania badania nie doszło do pogorszenia kategorii eGFR. W fazie follow-up, u wszystkich pacjentów odnotowano poprawę kategorii eGFR względem początku badania.

Zdarzenia niepożądane zaobserwowano u wszystkich pacjentów włączonych do badania. Do najczęściej występujących AE u pacjentów nieleczonych wcześniej EKU zaliczały się gorączka, wymioty i ból głowy. W grupie pacjentów leczonych wcześniej EKU najczęstsze AE dotyczyły infekcji (zapalenie górnych dróg oddechowych, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, zapalenie ucha środkowego).



[Redacted text block]

Problem ekonomiczny

[Redacted text block]

Główne argumenty decyzji

1. *Identyczny mechanizm działania wnioskowanej technologii jak aktualnie finansowana.*
2. *Dowody naukowe* [Redacted text]
3. *Wnioskowana terapia* [Redacted text]

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 2021 r., poz. 523), 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 2020 r., poz. 1398), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4231.22.2021 „Wniosek

o objęciu refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Ultomiris (rawulizumab) w ramach programu lekowego Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) ICD-10 D 59.3 rawulizumabem”, data ukończenia: 16.06.2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Alexion Europe SAS.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Alexion Europe SAS o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Alexion Europe SAS.