

## Rekomendacja nr 113/2021

z dnia 30 września 2021 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją leku Cablivi (kaplacyzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ICD-10 M31.1)”

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją leku Cablivi (kaplacyzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ICD-10 M31.1)” na zaproponowanych warunkach.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej opartej głównie na randomizowanym badaniu klinicznym porównującym kaplacyzumab (KPL) w połączeniu ze standardowym postępowaniem (SoC – ang. *standard of care*) z placebo (PLC) + SoC, obejmujące populację dorosłych pacjentów z epizodem nabytej (immunologicznej) zakrzepowej plamicy małopłytkowej (aTTP – acquired/immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura) – HERCULES.

W badaniu HERCULES nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ramionami badania w zakresie występowania odpornej aTTP, zgonów, zdarzeń sercowo-naczyniowych, neurologicznych oraz zakrzepowo-zatorowych

, zgonów związanych z aTTP, poważnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, czasu do normalizacji markerów uszkodzenia narządów,

Dodatkowo okres obserwacji (po zakończeniu terapii KPL/PLC) w badaniu HERCULES był relatywnie krótki, wynosił 1 miesiąc.

W odniesieniu do populacji pediatrycznej dowody naukowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii KPL w większości pochodzą z opisów przypadków, więc wnioskowanie o relatywnej efektywności klinicznej w tej populacji jest możliwe w oparciu o ekstrapolację wyników z populacji dorosłych.

Wzięto także pod uwagę, że w badaniu HERCULES odnotowano istotną statystycznie różnicę między ramionami w zakresie skrócenia czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie, 75% redukcji ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego (zgonu związanego z aTTP lub wczesnego nawrotu/zaostżenia aTTP lub poważnego zdarzenia zakrzepowo-zatorowego).

Analiza wykonanych zabiegów PEX w okresie łącznym dla fazy podwójnego zaślepienia wraz z otwartą fazą leczenia wykazała, że średnia liczba dni stosowania PEX była o 3,6 dnia niższa w ramieniu badanym w porównaniu z ramieniem kontrolnym, a średnia objętość PEX była o 14,6 litra niższa w ramieniu KPL + SoC w porównaniu z ramieniem PLC + SoC, różnice te były istotne statystycznie. Analiza hospitalizacji w okresie łącznym dla fazy podwójnego zaślepienia wraz z otwartą fazą leczenia wykazała, że średni czas trwania hospitalizacji pacjentów w ramieniu KPL + SoC był o 4,5 dnia krótszy niż w ramieniu PLC + SoC, natomiast średni czas przebywania pacjentów na oddziale intensywnej terapii był o 6,3 dnia krótszy w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną, różnice te były istotne statystycznie.

Kaplacyzumab jest wymieniany jedynie w wytycznych International Society on Thrombosis and Haemostasis z 2020 r. w leczeniu I linii chorych na aTTP w połączeniu z wymianą osocza i immunosupresją (w dwóch innych dokumentach wytycznych nie jest wymieniany). We wszystkich wytycznych zaleca się niezwłoczne wdrożenie PEX oraz kortykosteroidów.

W 4 z 6 odnalezionych rekomendacji refundacyjnych (SMC, HAS, NICE, IQWiG) pozytywnie odniesiono się do finansowania ze środków publicznych omawianej technologii, zwracając głównie uwagę na korzyść kliniczną, jaką przynosi terapia kaplazycumabem w leczeniu epizodu aTTP. Rekomendacje refundacyjne negatywne (PBAC, CADTH) zwracają głównie uwagę na brak oceny skuteczności kaplazycumabu w odniesieniu do istotnych klinicznie punktów końcowych – przeżycia, zmniejszenia ryzyka uszkodzenia narządów, korzystania z opieki zdrowotnej lub późnych nawrotów aTTP oraz na niepewność odnośnie do efektywności kosztowej.

Mając na względzie fakt, że schorzenie jest chorobą rzadką, a terapia może przynieść korzyść kliniczną dla indywidualnych pacjentów, Prezes Agencji uważa za zasadne ewentualne finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych pod warunkiem

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Cablivi, Caplacizumabum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu

do wstrzykiwań, 10 mg, 1, fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. rozp. 1 ml, kod EAN: 05909991413385 dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [REDAKTOWANE]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego, w ramach nowej grupy limitowej. [REDAKTOWANE]

### **Problem zdrowotny**

Zakrzepową plamica małopłytkowa (TTP – ang. *thrombotic thrombocytopenic purpura*) to nabyta mikroangiopatia zakrzepowa, dzieli się na wrodzoną (cTTP – ang. *congenital TTP*), wynikającą z mutacji w genie kodującym metaloproteinazę ADAMTS13, oraz nabytą (aTTP), wynikającą z blokowania funkcji ADAMTS13 przez autoprzeciwciała i dlatego określaną mianem immunologicznej TTP (iTTP – ang. *immune-mediated TTP*). Skutkiem aTTP jest wewnątrznaczyniowe powstawanie agregatów płytkowych i małopłytkowość wynikająca ze zużycia płytek. W wyniku zaburzeń w mikrokrążeniu dochodzi do niedokrwistości hemolitycznej i objawów niedokrwienia różnych narządów, najczęściej ośrodkowego układu nerwowego. Wyróżnia się pierwotną i wtórną postać aTTP. W pierwotnej aTTP nie wykrywa się żadnej współistniejącej choroby, która mogłaby wyzwolić tę postać TMA. U podłoża wtórnej aTTP leżą choroby tkanki łącznej, zakażenia, przyjmowane leki oraz stany kliniczne, na przykład ciąża.

Dokładna częstość zachorowań na cTTP nie jest znana, ale szacuje się, że w Europie choroba występuje u 0,5–4 osób/mln mieszkańców, a aTTP rozpoznaje się z częstością 4–6 przypadków/mln osób/rok. Na aTTP najczęściej chorują osoby między 30. a 40. rokiem życia.

W przebiegu naturalnym choroby śmiertelność wśród nieleczonych pacjentów sięgała 90%. Plazmaferezy zmniejszają śmiertelność do 10–20%. Choroba może się ograniczyć do 1 epizodu albo nawracać. Częstość nawrotów wynosi ~15% w ciągu pierwszych 2 miesięcy i 42% w ciągu 7,5 roku.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Mając na względzie wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane za technologię alternatywną należy uznać standardowe postępowanie (SoC – ang. *standard of care*), na które składają się zabiegi plazmaferezy i leczenie immunosupresyjne.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Kaplacyzumab (KPL) jest humanizowaną biwalentną nanocząsteczką zbudowaną z dwóch takich samych, humanizowanych elementów (PMP12A2hum1), genetycznie związanych łącznikiem 3-alanina wiążącą się z domeną A1 czynnika von Willebranda i hamującą interakcję pomiędzy tym czynnikiem a płytkami krwi. W ten sposób kaplacyzumab uniemożliwia charakterystyczną w aTTP adhezję płytek krwi pobudzaną przez ultra duże multimery czynnika von Willebranda. Ponadto wpływa on na dostępność czynnika von Willebranda wywołując przemijające obniżenie całkowitego poziomu antygeny czynnika von Willebranda oraz towarzyszące obniżenie poziomu czynnika VIII:C podczas leczenia.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Cablivi jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, o masie ciała co najmniej 40 kg, podczas epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ang. *acquired thrombotic thrombocytopenic purpura*, aTTP) w połączeniu z wymianą osocza i immunosupresją.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zarejestrowanym.

### **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.

Analizę kliniczną oraz ekonomiczną wnioskodawca oparł głównie na randomizowanym badaniu klinicznym porównującym KPL + SoC z PLC + SoC, obejmujące populację dorosłych pacjentów z epizodem aTTP – HERCULES. Do badania włączono 145 pacjentów. Obserwację w badaniu prowadzono przez miesiąc po zakończeniu okresu trwania leczenia. Czas leczenia w badaniu zależny był od długości trwania poszczególnych etapów oraz możliwości rozpoczęcia nowego cyklu KPL + SoC.

W badaniu HERCULES dopuszczalne było rozpoczęcie ponownego pełnego cyklu leczenia KPL + SoC w ramach otwartej fazy badania (OL, ang. *open-label*) w przypadku wystąpienia:

- pierwszego wczesnego nawrotu/zaostżenia choroby w trakcie stosowania KPL/PLC w 2. etapie terapii (tj. nawrót choroby  $\leq 30$  dni po zakończeniu PEX, ale występujący w trakcie stosowania KPL/PLC) lub
- pierwszego późnego nawrotu w trakcie stosowania KPL/PLC w 3. (opcjonalnym) etapie terapii (tj. nawrót choroby  $> 30$  dniach po zakończeniu PEX, ale występujący w trakcie stosowania KPL/PLC).

W ramach fazy OL wszyscy pacjenci, którzy spełnili powyższe kryteria, mogli otrzymać leczenie KPL + SoC niezależnie od schematu leczenia przypisanego w momencie randomizacji (dopuszczano zatem *cross-over*). Ponowne wdrożenie terapii KPL + SoC w ramach OL nie było dopuszczalne u pacjentów z drugim lub kolejnym nawrotem występującym w trakcie trwania terapii KPL/PLC (leczenie takich pacjentów obejmowało wyłącznie schemat SoC).

Pierwszy nawrót pojawiający się w trakcie otrzymywania KPL/PLC, czyli w trakcie etapu 2., wystąpił u:

- 28 pacjentów z grupy PLC + SoC (38%), spośród których leczenie KPL + SoC w ramach OL rozpoczęło 26 pacjentów (36%) – *cross-over*,
- 3 pacjentów z grupy badanej KPL + SoC (3%). spośród których leczenie KPL + SoC w ramach OL rozpoczęło 2 pacjentów (3%),

Natomiast pierwszy późny nawrót występujący w trakcie stosowania KPL/PLC w 3. (opcjonalnym) etapie terapii nie wystąpił u żadnego pacjenta, ani w grupie badanej, ani w kontrolnej.

Jakość badania została oceniona przy użyciu narzędzia oceny ryzyka błędu systematycznego Cochrane Collaboration. W badaniu HERCULES wnioskodawca opisuje zastrzeżenia do domeny 1, tj. ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji, wynikające z istotnych statystycznie różnic w charakterystyce wyjściowej pacjentów włączonych do badania odnośnie do typu epizodu aTTP (pierwszy vs kolejny epizod). Dla pozostałych domen ryzyko błędu systematycznego oceniono na niskie.

Dla populacji pediatrycznej wnioskodawca przedstawił opisy trzech przypadków: Bhoopalan 2019, Kaczmarek 2019, Nagel 2020.

W odniesieniu do skuteczności praktycznej przedstawiono dwa badania obejmujące w większości populację dorosłych pacjentów z epizodem aTTP leczonych KPL + SoC, gdzie skuteczność i bezpieczeństwo terapii porównano z historycznymi kohortami pacjentów leczonych wyłącznie SoC;

- Coppo 2020 – mediana okresu obserwacji wynosiła 127 dni. Do badania włączono 90 pacjentów, a grupę historyczną stanowiło 180 pacjentów;

- Dutt 2020 – mediana okresu obserwacji wynosiła 80 dni. Do badania włączono 85 pacjentów, a grupę historyczną stanowiło 39 pacjentów.

Wnioskodawca dodatkowo przedstawił badanie Volker 2020, jednakże odstąpiono od przedstawienia wyników ze względu na brak porównania do grupy kontrolnej.

Badania skuteczności praktycznej oceniono w skali NICE: badanie Dutt 2020 na 7 pkt (nie jest badaniem prospektywnym), oraz badanie Coppo na 8 pkt (na 8 możliwych).

#### Skuteczność kliniczna

##### Populacja pacjentów dorosłych

Zgodnie z wynikami badania HERCULES stosowanie KPL+SoC vs PLC+SoC nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie:

- występowania opornej aTTP;
- zgonów;
- zdarzeń sercowo-naczyniowych, neurologicznych oraz zakrzepowo-zatorowych
- zgonów związanych z aTTP;
- poważnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych;
- czasu do normalizacji markerów uszkodzenia narządów;

W badaniu HERCULES stosowanie KPL+SoC vs PLC+SoC wiązało się z istotną statystycznie wyższą skutecznością w zakresie:

- Skrócenia czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie – mediany wynosiły odpowiednio 2,69 dni vs 2,88 dni, a wskaźnik częstości zdarzeń (ERR – ang. *event rate ratio*) wynosił 1,55 (95% CI: 1,09; 2,19);
- Przebieg epizodu aTTP:
  - Niższe ryzyko nawrotu aTTP ogółem – RR=0,33 (95% CI: 0,17; 0,64), a NNT=4 (95% CI: 3; 9);
  - Niższe ryzyko wczesnego nawrotu/zaostrenia  $\leq 30$  dni po zakończeniu PEX, w trakcie trwania terapii KPL/PLC – RR=0,11 (95% CI: 0,03; 0,34), a NNT=3 (95% CI: 3; 5);
- Niższe ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego (zgonu związanego z aTTP lub wczesnego nawrotu/zaostrenia aTTP lub poważnego zdarzenia zakrzepowo-zatorowego) – RR=0,25 (95% CI: 0,13; 0,49), a NNT=3 (95% CI: 2; 5);
  - W tym niższego ryzyka wystąpienia wczesnego nawrotu/zaostrenia  $\leq 30$  dni po zakończeniu PEX – RR=0,11 (95% CI: 0,03; 0,34), a NNT=3 (95% CI: 3; 5);
- Objętość i liczba dni stosowania PEX w ramach podwójnie zaślepionej fazy badania (BD) + otwartej fazy leczenia (OL):
  - Krótszego stosowania PEX – 5,8 dnia vs 9,4 dnia, MD= -3,6 (-5,44; -1,76);

- Niższej średniej objętości PEX – 21,3 litra vs 35,9 litra, MD=-14,60 (95% CI: -23,30; -5,90);
- Liczba dni hospitalizacji oraz przebywania na oddziale intensywnej terapii:
  - W ramach podwójnie zaślepionej fazy badania (BD) + otwartej fazy leczenia (OL):
    - Krótszej hospitalizacji – 9,9 dnia vs 14,4 dnia, MD= -4,50 (-7,26; -1,74);
    - Krótszego pobytu na oddziale intensywnej terapii – 3,4 dnia vs 9,7 dnia, MD= -6,30 (95% CI: -10,67; -1,93);

Późny nawrót aTTP >30 dni po zakończeniu PEX raportowano częściej w ramieniu KPL + SoC, tj. u 6 pacjentów (8%), natomiast w grupie PLC + SoC późny nawrót choroby nie wystąpił u żadnego pacjenta. Istotność statystyczna tej różnicy nie jest jednoznaczna, gdyż parametr RR wskazuje na brak istotności, natomiast RD wskazuje na istotną różnicę (obliczenia Agencji: RD = 0,08 [95%CI: 0,02; 0,15]). Wnioskodawca zaznacza, [redacted] oraz, że u każdego z tych pacjentów poziom aktywności ADAMTS13, po zakończeniu okresu leczenia KPL, był niższy niż 10%.

#### Populacja dzieci i młodzieży

W badaniu Bhoopalan 2019 u 15-letniej pacjentki z oporną aTTP w 13. dniu od przyjęcia do szpitala podano pierwszą dawkę KPL (wcześniejsze leczenie obejmowało PEX + GKS, oraz od 9. dnia RTX). Po 3 dniach stosowania KPL liczba płytek krwi wyniosła 189 000 /mm<sup>3</sup> i stale wzrastała w kolejnych dniach. Po 16. dniach od przyjęcia do szpitala wstrzymano stosowanie PEX i wypisano pacjentkę z zaleceniem kontynuacji terapii GKS. Leczenie KPL stosowano jeszcze przez 30 dni po zakończeniu PEX.

Opis przypadku Kaczmarek 2019 dotyczył pacjentki, u której wystąpiły 2 epizody aTTP, pierwszy w wieku 10 lat, a kolejny w wieku 13 lat:

- Pierwszy epizod – w dniu przyjęcia do szpitala liczba płytek krwi u pacjentki wynosiła 9 000/mm<sup>3</sup>, w 4. dniu od przyjęcia aktywność ADAMTS13 była niższa niż 1%, a poziom przeciwciał anty-ADAMTS13 wynosił 85 IU/ml. Terapię PEX + GKS rozpoczęto w 6. dniu od przyjęcia. W kolejnych dniach pomimo stosowanego leczenia liczba płytek krwi nie przekroczyła 100 000/mm<sup>3</sup>. Do terapii dodano mykofenolan mofetylu, a procedury PEX kontynuowano co drugi dzień aż do 49. dnia od przyjęcia, gdy aktywność ADAMTS13 wynosiła 59%, przeciwciała były na niewykrywalnym poziomie, a liczba płytek krwi uległa normalizacji i wynosiła >200 000/mm<sup>3</sup>. W trakcie terapii zastosowano jednorazowe podanie RTX.
- Drugi epizod – w dniu przyjęcia do szpitala liczba płytek krwi u pacjentki wynosiła 12 000/mm<sup>3</sup>, w 2. dniu od przyjęcia aktywność ADAMTS13 była niższa niż 1%, a poziom przeciwciał anty-ADAMTS13 wynosił 57,4 IU/ml. Terapię PEX + GKS + mykofenolanem mofetylu rozpoczęto w 2. dniu od przyjęcia. KPL podawano od 3. dnia po przyjęciu do szpitala i stosowano przez 30 dni. Po 4 dniach od rozpoczęcia KPL liczba płytek krwi wynosiła 570 000/mm<sup>3</sup>. W kolejnych dniach wartość ta uległa obniżeniu, jednak nie spadła poniżej 200 000/mm<sup>3</sup> i od 20. dnia utrzymywała się na stałym poziomie. Zabiegi PEX wstrzymano po 14 dniach od przyjęcia

Opis przypadku Nagel 2020 dotyczył 16-letniej pacjentki, z oporną aTTP z chorobami współistniejącymi. W dniu przyjęcia do szpitala liczba płytek krwi wynosiła 2 000/mm<sup>3</sup>. Kolejnego dnia po przyjęciu wdrożono leczenie PEX+GKS. W dniu 6. wstrzymano PEX ze względu na liczbę płytek krwi utrzymującą się >150 000/mm<sup>3</sup> przez kolejne 2 dni, jednak powstrzymaniu stosowania plazmaferez poziom ten znów spadł do 26 000/mm<sup>3</sup>. Ponownie rozpoczęto zabiegi PEX z dodaniem RTX do terapii. Poziom

płytek krwi utrzymywał się w kolejnych dniach na poziomie 4-8 tys./mm<sup>3</sup>. Terapię KPL rozpoczęto w 10. dniu od przyjęcia do szpitala, po czym liczba płytek zaczęła wzrastać od dnia następnego, w 6. dniu leczenia KPL osiągając poziom >300 000/mm<sup>3</sup>. Nie podano całkowitego czasu stosowania KPL.

#### *Skuteczność praktyczna*

W publikacji Coppo 2020, gdzie ramię porównawcze dla terapii KPL + SoC stanowiła kohorta historyczna leczona SoC, opisano istotną statystycznie przewagę kaplaczumabu dla punktów końcowych: mediana czasu do normalizacji liczby płytek krwi, wczesny nawrót/zaostrenie aTTP ( $\leq 30$  dni po zakończeniu PEX), oporna aTTP, złożony punkt końcowy ogółem (wystąpienie zgonu związanego z aTTP lub odpornej aTTP), mediana liczby dni stosowania PEX oraz objętości PEX do czasu remisji choroby, jak również liczby dni hospitalizacji.

Brak istotnej różnicy między grupami opisano w przypadku liczby zgonów związanych z aTTP. W przypadku późnego nawrotu >30 dni od zakończenia PEX nie przeprowadzono porównania ze względu na brak danych dla kohorty historycznej.

W badaniu Dutt 2020 ramię porównawcze SoC stanowiła kohorta historyczna. W publikacji opisano istotną statystycznie różnicę na korzyść KPL + SoC w porównaniu do SoC, w zakresie czasu od rozpoczęcia PEX do normalizacji liczby płytek krwi (mediana: 4 vs 6 dni), a także liczby dni stosowania PEX (mediana: 7 vs 9 dni).

Brak istotnej różnicy między grupami opisano w przypadku: liczby pacjentów którzy osiągnęli normalizację l. płytek krwi, liczby zgonów związanych z aTTP, liczby dni hospitalizacji.

W przypadku pozostałych punktów końcowych nie przeprowadzono porównania ze względu na brak danych w ich zakresie dla kohorty historycznej.

#### *Bezpieczeństwo*

##### Populacja pacjentów dorosłych (uwzględniono wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji)

Zgodnie z wynikami badania HERCULES leczenie KPL + SoC w porównaniu do leczenia PLC + SoC związane było z istotnym wzrostem ryzyka wystąpienia:

- Zdarzeń niepożądanych ogółem związanych z krwawieniem – RR=1,35 (95% CI: 1,01; 1,81), a NNH = 5 (95% CI: 3; 113);
- Poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem (nie wliczając aTTP) – RR=1,97 (95% CI: 1,06; 3,65), a NNH = 6 (95% CI: 3; 46);
- Poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem związanych z krwawieniem – RR=8,23 (95% CI: 1,06; 64,09), a NNH = 10 (95% CI: 5; 48).

Nie obserwowano istotnej różnicy między grupami w zakresie zgonów, zdarzeń niepożądanych ogółem, poważnych zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych uznanych za prawdopodobnie związane z leczeniem czy zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii.

Najczęściej występującymi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi było krwawienie z nosa w grupie leczonej KPL + SoC (4 pacjentów), natomiast w grupie PLC + SoC reakcja anafilaktyczna na transfuzję (3 pacjentów).

W badaniu obserwacyjnym Dutt 2020 zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiło u 31% pacjentów leczonych KPL + SoC, w tym krwawienia obserwowano u 18% pacjentów, co było istotnie częstsze niż w grupie kontrolnej SoC, gdzie nie zaobserwowano krwawienia u żadnego pacjenta. Częstość występowania zdarzeń zakrzepowo-zatorowych była podobna w obu porównywanych grupach, raportowana na poziomie 5%.

W trakcie badania obserwowano 17 epizodów krwawienia ogółem, w tym 6 prowadzących do przerwania terapii KPL, oraz 5 poważnych epizodów krwawienia. Zdarzeń innych niż krwawienie zaraportowano 14 epizodów ogółem, w tym 10 epizodów prowadzących do przerwania terapii KPL.

W badaniu obserwacyjnym Coppo 2020 przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane związane z leczeniem wystąpiło u 51% pacjentów leczonych KPL + SoC. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe występowały z porównywalną częstością wśród pacjentów w grupie KPL + SoC oraz w grupie SoC (12% vs 11%).

Wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych KPL + SoC raportowano krwawienia (dotyczyły 33% pacjentów). Poważne krwawienia wystąpiły u 2 pacjentów (2%), u pozostałych były to istotne klinicznie krwawienia inne niż poważne (12%) lub nie istotne klinicznie krwawienia inne niż poważne (19%). Reakcje w miejscu podania odnotowano u 7% chorych, a trombocytopenię u 21%.

#### Populacja pediatryczna

W publikacjach Bhoopalan 2019, Kaczmarek 2019 oraz Nagel 2020 będącymi opisami przypadków opisano brak wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

#### *Ograniczenia*

Na niepewność przedstawionych wyników miały wpływ następujące aspekty:

- Okres obserwacji (po zakończeniu terapii KPL/PLC) w badaniu HERCULES był relatywnie krótki, wynosił 1 miesiąc. Biorąc pod uwagę różnice w istotności statystycznej punktów końcowych ocenianych w fazie zaślepionej oraz w fazie otwartej, okres obserwacji może mieć znaczącą rolę w ocenie trwałości i istotności efektu zdrowotnego;
- W badaniu HERCULES nie oceniano jakości życia pacjentów;
- Dowody naukowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii KPL wśród dzieci i młodzieży są ograniczone, w większości pochodzą one z opisów przypadków (dodatkowo w badaniu Dutt 2020 spośród 85 pacjentów z aTTP leczonych KPL + SoC 4 chorych było w wieku <18 lat.

#### **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 wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Cablivi (kaplacyzumabu) dodanego do terapii standardowej (SOC – ang. *standard of care*) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania u pacjentów z epizodem nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (aTTP - ang. *acquired thrombotic thrombocytopenic purpura*). Przedstawiono analizę kosztów-użyteczności (CUA) w dożywotnim (55-letnim) horyzoncie czasowym, uwzględniono perspektywę NFZ oraz wspólną. Biorąc pod uwagę sposób finansowania leku (tj. program lekowy) brak jest współpłacenia pacjenta za terapię, zatem obie perspektywy są tożsame.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty kaplacyzumabu;  
[redacted]
- koszty SoC (plazmaferez i leczenia immunosupresyjnego);
- koszty hospitalizacji;
- koszty diagnostyki aTTP (w tym kwalifikacji do programu lekowego);
- koszty monitorowania pacjenta;
- koszty leczenia powikłań długoterminowych;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

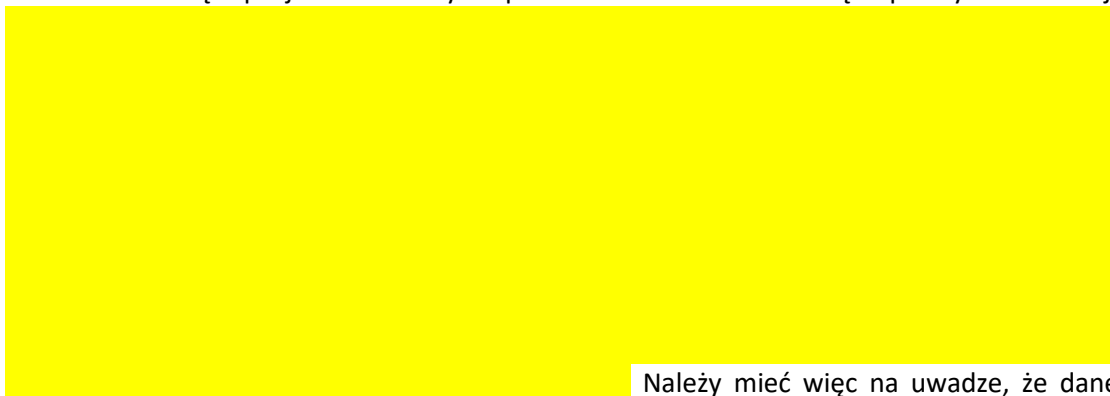
[redacted]

[redacted]

#### Ograniczenia

Najważniejsze ograniczenia analizy ekonomicznej wynikają z ograniczeń analizy klinicznej. Badania kliniczne włączone do przeglądu cechował krótki okres obserwacji względem horyzontu przyjętego w modelu ekonomicznej, a dla populacji pediatrycznej dostępne były jedynie opisy przypadków. Dodatkowo na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące czynniki:

- Wnioskodawca uwzględnił w swojej analizie tylko pojedynczy epizod aTTP, natomiast dane literaturowe podają, że choroba może się ograniczyć do 1 epizodu albo nawracać. Częstość nawrotów wynosi ~15% w ciągu pierwszych 2 miesięcy i 42% w ciągu 7,5 roku. W badaniu HERCULES skumulowana częstość występowania nawrotu objawów aTTP wyniosła 12,7% w ramieniu KPL+SoC i 38,4% w ramieniu PLC+SoC;
- W celu uproszczenia obliczeń przyjęto stały koszt dla zaburzeń poznawczych oraz neuropsychologicznych w remisji po epizodzie aTTP zgodny z dostępnymi danymi dla zawału serca z badania Hałdaś 2015. Przyjęta wartość kosztu jest najpewniej zawyżona, jednak parametr ten ma znikomy wpływ na wyniki analizy.
- Zgodnie z opinią ekspertów biorących udział w pracach nad oryginalnym modelem złożonym do NICE, śmiertelność zaobserwowana w badaniu HERCULES jest zaniżona w porównaniu ze śmiertelnością u pacjentów z ostrym epizodem aTTP obserwowaną w praktyce klinicznej.



Należy mieć więc na uwadze, że dane o śmiertelności dla porównywanych interwencji pochodzą z różnych źródeł.

**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.*

Wnioskodawca przedstawił randomizowane badanie dowodzące wyższości KPL+SoC nad SoC, zatem nie zachodzą okoliczności opisane w 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 refundacji Cablivi (kaplacyzumabu) dodanego do terapii standardowej u pacjentów z epizodem nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej, przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej (płatnik publiczny + pacjent). Ze względu na znikomy koszt po stronie pacjenta, oszacowanie z perspektywy wspólnej różni się nieznacznie od perspektywy pacjenta.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty KPL;
- koszty SoC (plazmaferez i leczenia immunosupresyjnego);
- koszty hospitalizacji;
- koszty diagnostyki aTTP (w tym kwalifikacji do programu lekowego);
- koszty monitorowania pacjenta;
- koszty leczenia powikłań długoterminowych;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Elmiron na proponowanych warunkach wydatki z perspektywy płatnika wzrosną o:

#### Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem przedstawionych wyników jest brak dokładnych danych epidemiologicznych dotyczących liczby pacjentów u których wnioskowana technologia mogłaby zostać zastosowana.

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

## Uwagi do programu lekowego

Brak uwag.

## 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.*

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie wykorzystujące możliwość obniżenia realnych cen leków refundowanych w lecznictwie zamkniętym o 10% przy wydawaniu kolejnych decyzji administracyjnych.

## Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 wytyczne kliniczne odnoszące się do TTP:

- British Committee for Standards in Haematology (BCSH) 2012;
- Japanese Society of Hematology (JSH) 2017;
- International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) 2020.

Wszystkie wytyczne zgodnie rekomendują niezwłoczne wdrożenie PEX po wstępnym rozpoznaniu aTTP oraz rekomendują włączenie kortykosteroidów (prednizonu lub metyloprednizolonu). Ponadto w wyjątkowych sytuacjach wymieniany jest rytuksymab, cyklosporyna, cyklofosamid, winkrystyna, splenektomia, leki przeciwplatekcyjne.

Kapłacyzumab jest wymieniany jedynie w wytycznych z 2020 r. (ISTH 2020) w leczeniu I linii chorych na aTTP w połączeniu z wymianą osocza i immunosupresją. W wytycznych zwrócono uwagę, że największe korzyści z terapii kapłacyzumabem można odnotować w przypadku podania leku w początkowym etapie leczenia i należy rozważyć podanie leku jeszcze przed uzyskaniem wyników testu na aktywność ADAMTS13 w osoczu.

Odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych:

- 4 pozytywne:
  - Haute Autorité de Santé (HAS 2019),
  - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2020;
  - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2018;
  - Scottish Medicines Consortium (SMC) 2020;
- 2 negatywne:
  - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2020a;
  - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2020.

Odnaleziono informację na stronie IQWiG, zgodnie z którą planowane jest wydanie kolejnej rekomendacji dla kapłacyzumabu stosowanego w leczeniu epizodu aTTP w populacji młodzieży

w wieku 12-18 lat. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na korzyść kliniczną, jaką przynosi terapia kapłacyzumabem w leczeniu epizodu aTTP. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na brak oceny skuteczności kapłacyzumabu w odniesieniu do istotnych klinicznie punktów końcowych – przeżycia, zmniejszenia ryzyka uszkodzenia narządów, korzystania z opieki zdrowotnej lub późnych nawrotów aTTP oraz na niepewność odnośnie do efektywności kosztowej.



### **Podstawa przygotowania rekomendacji**


Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 15.07.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1705.2020.12.PBO) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją leku Cablivi (kapłacyzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie epizodu nabytej zakrzepowej płamicy małopłytkowej (ICD-10 M31.1)”, 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 Stanowisko Rady Przejrzystości nr 113/2021 z dnia 27 września 2021 roku w sprawie oceny leku Cablivi (capłacizumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie epizodu nabytej zakrzepowej płamicy małopłytkowej (ICD-10 M31.1)”

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 113/2021 z dnia 27 września 2021 roku w sprawie oceny leku Cablivi (capłacizumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie epizodu nabytej zakrzepowej płamicy małopłytkowej (ICD-10 M31.1)”
2. Raport nr OT.4231.32.2021. Wniosek o objęcie refundacją leku Cablivi (kapłacyzumab) w ramach programu lekowego:   
Analiza weryfikacyjna