



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 38/2023 z dnia 3 kwietnia 2023 roku
w sprawie oceny leku Aspaveli (pegcetakoplan)
w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z nocną napadową
hemoglobinurią (PNH) (ICD-10 D59.5)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

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

w ramach programu lekowego „Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.

Rada zgłasza uwagi do projektu programu lekowego:

- *w sekcji dawkowanie: „wydłużenie czasu między dawkami lub przerwanie podawania możliwe na podstawie uchwały Zespołu Koordynacyjnego pod warunkiem monitorowania skuteczności leczenia”;*
- *w sekcji monitorowanie leczenia: „wykonywanie pakietu badania układu dopełniacza (C3, czynnik H, czynnik B, czynnik I p ciała anty H, p ciała anty-I. C5b 9 oraz aktywność MCP na krwinkach białych)”, dodanie do oznaczeń liczby retikulocytów;*
- *możliwość wyłączenia pacjentów w przypadku kwalifikacji do procedury przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku – allo-HSCT;*
- *doprecyzowanie wskazania dla pegcetakoplanu „niedokrwistość rozumiana jako niedokrwistość ze stężeniem hemoglobiny poniżej 10,5 g/dl pod warunkiem wykluczenia innych przyczyn (niedobór żelaza, krwawienia, hemoliza, zakażenia, ciężka nadczynność przytarczyc, zatrucie glinem i in.)”;*
- *dodanie obowiązku szczepień w przypadku kwalifikacji do leczenia pegcetakoplanem;*
- *czasowego wyłączenia z leczenia w przypadku ciąży i karmienia piersią;*

Rada Przejrzystości zgłasza następującą uwagę do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka: ze względu na fakt, że do podawania pegcetakoplanu niezbędna

jest strzykawkowa pompa infuzyjna, jego koszt powinien zostać sfinansowany przez wnioskodawcę w ramach programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Nocna napadowa hemoglobinuria (PNH) jest nabytym klonalnym zaburzeniem krwiotwórczej komórki macierzystej, dotyczącym wszystkich linii krwiotworzenia, charakteryzującym się zwiększoną wrażliwością krwinek na działanie układu komplementu i objawiającym się niedokrwistością hemolityczną, zakrzepicą i niewydolnością szpiku. Przyczyną jest mutacja somatyczna genu PIGA (phosphatidylinositol glycan class A) na chromosomie X, który koduje enzym odpowiedzialny za syntezę kotwicy glikozylofosfatydylowej (GPI) w błonie komórkowej. W następstwie dochodzi do obniżonej ekspresji lub braku ekspresji białek powiązanych z błoną komórkową przez kotwicę GPI, w tym białek CD55 i CD59, odpowiadających za ochronę komórek przed działaniem układu dopełniacza. PNH zaliczana jest do chorób rzadkich, zachorowalność wynosi 1-1,3/mln/rok. Występuje równie często u obu płci, w każdym wieku, najczęściej pomiędzy 25. a 45. r.ż. Najczęstszą przyczyną zgonu jest zakrzepica.

Produkt leczniczy Aspaveli nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT. W leczeniu PNH Agencja oceniła refundowany ekulizumab (2016) oraz aktualnie nierefundowany rawulizumab (2021, 2022).

Dowody naukowe

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach analizy klinicznej włączono 1 badanie RCT PEGASUS, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo pegcetakoplanu (PEG) z ekulizumabem (EKU) u dorosłych pacjentów z PNH i poziomem hemoglobiny < 10,5 g/dl, po leczeniu ekulizumabem przez co najmniej 3 miesiące. Po 4-tygodniowej fazie wstępnej, w której wszyscy pacjenci otrzymywali PEG razem z EKU, losowo przydzielono pacjentów do podskórnej monoterapii pegcetakoplanem (41 pacjentów) lub dożylnego ekulizumabu (39 pacjentów).

W odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego PEG okazał się być lepszy od EKU pod względem zmiany stężenia hemoglobiny od wartości wyjściowej do 16. tygodnia. Skorygowana średnia zmiana od wartości początkowej wyniosła 2,37 g/dl w grupie pegcetakoplanu i -1,47 g/dl w grupie ekulizumabu, dla średniej różnicy między terapiami wynoszącej 3,84 g/dl w 16. tyg. (potwierdzono superiority).

W 16-tygodniowym randomizowanym, kontrolowanym okresie z zastosowaniem aktywnego komparatora, 85% pacjentów w grupie PEG nie wymagało transfuzji krwi, podczas gdy w grupie leczonej EKU 15%.

Odnotowano ponadto bezwzględny spadek liczby retikulocytów po pegcetakoplanie i nieznaczny wzrost po zastosowaniu ekulizumabu (potwierdzono equivalence PEG z EKU).

W zakresie aktywności LDH skorygowana średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w grupie PEG wyniosła -15 ± 43 U/l oraz -10 ± 71 U/l w grupie EKU (nie potwierdzono hipotezy non-inferiority).

Wyniki FACIT-F (Kwestionariusz Oceny Funkcjonalnej Przewlekłe Chorych w zakresie zmęczenia) wzrosły w grupie PEG o 9,2 punktów i uległy obniżeniu w przypadku EKU o 2,7 punkty, uzyskując skorygowaną średnią różnicę 11,9 punktów w 16. tyg. badania (różnica klinicznie istotna). Ponadto u 73% pacjentów w grupie PEG odnotowano ≥ 3 -punktowy wzrost wyników FACIT-F w 16. tyg. w porównaniu z 0% w grupie EKU (zmiana klinicznie istotna).

W 16. tygodniu badania większy odsetek pacjentów w grupie pegcetakoplanu w porównaniu do ekulizumabu wykazywał normalizację parametrów hematologicznych: HGB (34% vs. 0%), liczby retikulocytów (78% vs. 3%), aktywności LDH (71% vs. 15%), stężenia bilirubiny całkowitej (63% vs. 8%).

W 16. tyg. badania PEGASUS pacjenci w grupie PEG uzyskiwali przeważnie lepsze wyniki niż pacjenci z grupie EKU w kwestionariuszu jakości życia EORTC QLQ-C30. Klinicznie znaczącą poprawę u pacjentów leczonych PEG stwierdzono dla następujących dziedzin/skal: globalny stan zdrowia/jakość życia, funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie ról, funkcjonowanie społeczne, zmęczenie i duszność.

Po 32-tygodniowym okresie otwartej próby, w trakcie którego wszyscy pacjenci otrzymywali pegcetakoplan, kluczowe parametry utrzymywały się na zbliżonym poziomie. Nie odnotowano IS różnic pomiędzy grupami PEG-PEG oraz EKU-PEG po 48 tygodniach obserwacji w zakresie zmiany średniego stężenia hemoglobiny, aktywności LDH, bezwzględnej liczby retikulocytów oraz wyniku dla oceny zmęczenia wg FACIT.

Wśród ograniczeń badania wskazuje się:

- niewielką liczbę pacjentów (łącznie 80 osób);
- względnie krótki czas fazy randomizowanej, obejmującej porównanie z aktywnym komparatorem (16 tygodni);
- projekt wstępnej fazy badania (run-in) oparty na schemacie EKU + PEG dla wszystkich włączonych pacjentów, gdyż ramię komparatora nie spełniło założenia dotyczącego porównania leczenia pacjentów kontynuujących terapię ekulizumabem z terapią pegcetakoplanem.

Analiza bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane podczas 16-tygodniowego leczenia, odnotowano u 88% pacjentów otrzymujących pegcetakoplan i 87% otrzymujących ekulizumab. Najczęstsze w grupach pegcetakoplanu i ekulizumabu były reakcje w miejscu

wstrzyknięcia (37% vs 3%), biegunka (22% vs. 3%), przełom hemolityczny (10% vs 23%), ból głowy (7% vs. 23%), zmęczenie (5% vs 15%). Większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia była łagodna i występowała we wczesnym okresie, żaden nie skutkował przerwaniem leczenia. Przypadki biegunki były przeważnie łagodnymi pojedynczymi epizodami. Przełom hemolityczny zgłoszono u 10% pacjentów otrzymujących pegcetakoplan i u 23% otrzymujących ekulizumab.

W okresie otwartym, do 48 tygodni obserwacji, najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi ($\geq 10\%$ pacjentów) w obydwóch grupach leczonych pegcetacoplanem były reakcje w miejscu wstrzyknięcia (26% pacjentów), hemoliza (19%), zapalenie nosogardła (16%), biegunka (13%). Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem.

Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Odnalezione wytyczne postępowania w leczeniu PNH nie prezentują jednolitego standardu postępowania. Najnowsze wytyczne niemieckie (DGHO 2022) ujmują pegcetakoplan w algorytmie postępowania klinicznego. W odniesieniu do rekomendacji refundacyjnych, funkcjonują trzy warunkowe (NICE 2022, SMC 2022, HAS 2023) i jedna wydana w specjalnym trybie (G-Ba 2023).

Problem ekonomiczny

Jako komparator przyjęto stosowanie ekulizumabu. Stosowanie pegcetakoplanu w miejsce ekulizumabu jest tańsze i lepsze w wariancie z RSS. W wariancie bez uwzględniania RSS stosowanie pegcetakoplanu w miejsce ekulizumabu jest droższe i lepsze.

Przedstawiono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. W analizie deterministycznej testowano m.in. opcjonalne scenariusze dyskontynuacji, alternatywną długość horyzontu czasowego wagi użyteczności. Prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej (osiągnięcia ICUR poniżej progu opłacalności) pegcetakoplanu w wariancie z RSS wynosi 82% (w tym 56% prawdopodobieństwo dominacji).

Wpływ na wydatki płatnika publicznego

Analizę wykonano w 2-letnim horyzoncie czasowym. Wyniki analizy z uwzględnieniem proponowanego RSS wskazują, że po objęciu refundacją leku Aspaveli w pierwszym roku refundacji koszty pozostaną na porównywalnym poziomie, natomiast w drugim roku refundacji koszty będą nieznacznie niższe dla płatnika.

Główne argumenty decyzji

1. Wykazana skuteczność kliniczna leku pegcetakoplan w leczeniu pacjentów z niedokrwistością po leczeniu ekulizumabem w PNH w okresie kilkumiesięcznym.

2. Efektywność kosztowa ocenianej technologii.

Uwaga Rady:

Rada zwraca uwagę na potrzebę sfinansowania niezbędnych szczepień przez wnioskodawcę w przypadku zakwalifikowania do terapii pegcetakoplanem.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.), 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 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.4231.65.2022 „Aspaveli (pegcetakoplan) w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5); data ukończenia 21.03.2023 r.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia przedstawiciela pacjentów/eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.