



## Rekomendacja nr 105/2023

z dnia 20 września 2023 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Vyvgart (efgartigimod alfa) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0)”

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Vyvgart, efgartigimod alfa, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji., 400 mg, 1, 1 fiolka, GTIN: 0415017991288, w ramach nowego programu lekowego „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0)”, na zaproponowanych warunkach.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej, którą oparto na badaniach RCT ADAPT oraz Howard 2022 porównujących stosowanie efgartigimodu alfa (EFG) z placebo u pacjentów z uogólnioną miastenią. Ponadto uwzględniono otwarte badanie obserwacyjne ADAPT+, będące fazą przedłużoną badania ADAPT.

Wyniki badania ADAPT wykazały znamienne statystycznie różnice na korzyść EFG względem PLC w zakresie m.in. odpowiedzi w skali MG-ADL w I i II cyklu, czy zmiany wyniku w skali QMG (szczegółowa ocena przedstawiona została w Analizie Weryfikacyjnej). W badaniu Howard 2019 wykazano istotną statystycznie różnicę dla 3-punktowej zmiany wyniku w skali QMG po pierwszej infuzji w 1. tygodniu analizy oraz dla MG-ADL w 4. i 5. tygodniu. Natomiast dla żadnego z wyników w skali MGC nie wykazano istotnych różnic.

Analiza profilu bezpieczeństwa w badaniu ADAPT+ wykazała porównywalną częstość zdarzeń niepożądanych w ramionach EFG-EFG i PLC-EFG, tj. ból głowy, zapalenie nosogardzieli, biegunka.

Należy jednak podkreślić, że analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniami związanymi głównie z brakiem długookresowych danych dla ocenianej technologii, a dane z badań RCT charakteryzują się krótkim okresem obserwacji i nie pozwalają na wnioskowanie o wielkości efektu. Dodatkowo w badaniu ADAPT uczestniczyli również pacjenci bez obecności przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR+), co nie odpowiada wnioskowanej populacji i zwiększa niepewność wyniku. Ponadto nie odnaleziono publikacji dotyczących efektywności praktycznej dla EFG, co skutkuje brakiem możliwości odniesienia wyników z badań klinicznych do rzeczywistej praktyki klinicznej.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej stosowanie produktu leczniczego Vyvgart jako terapii dodanej do terapii standardowej w miejsce terapii standardowej jest nieopłacalne. Oszacowany ICUR wyniósł [REDAKTOWANE] próg opłacalności.

Analiza ekonomiczna obarczona jest ograniczeniami, takimi jak: modelowanie efektywności leczenia oraz kosztów poza horyzont czasowy badania ADAPT, którego okres obserwacji wynosił 10 tygodni. Dodatkowo wykazano istotną wrażliwość modelu na zmiany norm użyteczności oraz [REDAKTOWANE]

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na znaczny wzrost wydatków płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ramach programu lekowego o ok. [REDAKTOWANE] w 1. roku refundacji i o [REDAKTOWANE] PLN w 2. roku refundacji. Wnioskowanie na podstawie analizy obarczone jest niepewnością wynikającą z wątpliwości dotyczących liczebności populacji włączanej do terapii, co nie pozwala w pełni wnioskować o dodatkowych wydatkach we wnioskowanej populacji.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Vyvgart, efgartigimod alfa, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji., 400 mg, 1, 1 fiolka, kod GTIN: 0415017991288, proponowana cena zbytu netto: [REDAKTOWANE] w programie lekowym „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastenii (G.70.0)”.

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

### **Problem zdrowotny**

Miastenia gravis (MG) jest nabytą chorobą autoimmunologiczną należącą do grupy chorób nerwowo-mięśniowych. U większości pacjentów z MG (ok. 85%) w wyniku nadmiernej aktywacji układu immunologicznego przeciwciała pacjentów kierowane są przeciwko receptorom acetylocholino (AChR-Ab), a reszta pacjentów określana jest jako seronegatywna. U znacznej części tych pacjentów wykrywa się przeciwciała przeciwko mięśniowo-specyficznej kinazie tyrozynowej (MuSK-Ab, ang. *muscle specific tyrosine kinase*). Czynniki te prowadzą do zaburzenia przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, skutkiem czego jest osłabienie mięśni różnych części ciała, co ma bezpośredni wpływ na motorykę oczu, przełykanie, mowę oraz czynności oddechowe.

Znaczna część pacjentów przed 50. rokiem życia ma przetrwałą grasicę, a u niektórych diagnozowany jest grasiczak. Jest to najprawdopodobniej spowodowane produkcją przeciwciał anty-AChR przez limfocyty grasicy i limfocyty obwodowe stymulowane przez komórki grasicy.

Jeżeli objawy ograniczają się do oczu, tj. opadających powiek (ptoza), nawracającego lub stałego podwójnego widzenia (diplopia), to mówi się o postaci ocznej miastenii. U większości pacjentów z miastenią pierwotnie ograniczoną do postaci ocznej, w ciągu 2 lat dochodzi do uogólnienia objawów, rozszerzających osłabienie mięśni na mięśnie opuszkowe, mięśnie kończyn górnych i dolnych lub mięśnie osiowe (karku) i oddechowe. Miastenia często współwystępuje z innymi chorobami autoimmunologicznymi i częściej dotyka młodych kobiet. Przebiega z okresami zaostrzeń i poprawy objawów.

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych obecna liczba pacjentów z uogólnioną ciężką miastenią w Polsce wynosi ok. 9 000.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Odnalezione wytyczne kliniczne w leczeniu objawowym w I linii leczenia wskazują na stosowanie bromku pirydostygminy i chlorku ambenoniumu. W przypadku niedostatecznych efektów zdrowotnych lub nasilających się skutków ubocznych zaleca się terapię immunosupresyjną (glikokortykosteroidami oraz azatioprynymi). Wskazuje się również na możliwość zastosowanie przeciwciał monoklonalnych, rytuksymabu, ekulizumabu, dożylnych podań immunoglobulin, plazmaferezy czy immunoadsorpcji. U pacjentów poniżej 50 r. ż., u których nie doszło do zaawansowania choroby możliwe jest przeprowadzenie tymektomii.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego leczenie miastenii opiera się na stosowaniu immunoglobulin dożylnych (IVIg) oraz plazmaferezy.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2023 poz. 73) obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach wskazań rejestracyjnych: pirydostygmina, prednizolon, takrolimus;
- w ramach wskazań pozarejestracyjnych: azatiopryna, mykofenolan, cyklosporyna, metotreksat, cyklofosfamid, metylprednisolone.

Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej technologii przyjął placebo w skojarzeniu ze standardowym postępowaniem leczniczym (inhibitory acetylocholinoesterazy, immunosupresja). Wybór uznaje się za zasadny.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Efgartigimod alfa jest fragmentem ludzkiego przeciwciała IgG1, który wiąże się znoworodkowym receptorem Fc (FcRn). Efgartigimod alfa wiąże się z FcRn, co powoduje zmniejszenie stężenia przeciwciał IgG w krążeniu, w tym patogennych autoprzeciwciał IgG. Efgartigimod alfa nie wpływa na stężenie innych immunoglobulin (IgA, IgD, IgE lub IgM) ani albumin.

Autoprzeciwciała IgG stanowią podstawowy czynnik w patogenezie MG. Zaburzają przeobrażenie nerwowo-mięśniowe poprzez wiązanie się z receptorami acetylocholino (AChR), kinazą tyrozynową swoistą dla mięśni (MuSK) lub białkiem 4 związanym z receptorem lipoprotein o małej gęstości (LRP4).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Vyvgart jest wskazany jako leczenie uzupełniające standardową terapię dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią rzekomoporaźną (gMG), u których stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholino (AChR).

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Do analizy klinicznej włączono dwa wieloośrodkowe, dwuramienne, podwójnie zaślepione, randomizowane badania oceniające stosowanie efgartigimod alfa w porównaniu do placebo:

- ADAPT – badanie RCT 3 fazy. Do badania włączono 167 pacjentów, w tym 84 do grupy EFG i 83 do grupy PLC. Okres obserwacji wynosił 26 tygodni;
- Howard 2019 - badanie RCT 2 fazy. Do badania włączono 12 pacjentów do grupy EFG i 12 do grupy PLC. Okres obserwacji wynosił 80 dni.

Ponadto włączono otwarte badanie obserwacyjne ADAPT+, będące fazą przedłużoną badania ADAPT. Badanie obejmowało wszystkich pacjentów, którzy ukończyli badanie ADAPT. W ADAPT+ wszyscy pacjenci otrzymywali EFG (EFG-EFG: 85 pacjentów, PLC-EFG: 66 pacjentów). Okres obserwacji wynosił 3 lata.

Ocenę wiarygodności badań ADAPT oraz Howard 2019 przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane. Ryzyko błędu systematycznego oceniono na niskie.

### Skuteczność kliniczna

#### Badanie ADAPT

Wyniki badania ADAPT wykazały znamienne statystycznie różnice na korzyść EFG względem PLC w zakresie:

- odsetka pacjentów AChR-Ab+ osiągających odpowiedź w skali MG-ADL<sup>1</sup> w 10. tygodniu analizy: OR=4,96 (95%CI: 2,35; 10,47); RD=38,00 (95%CI: 22,05; 53,96);
- odsetka pacjentów AChR-Ab+ osiągających odpowiedź w skali MG-ADL w 20. tygodniu analizy: OR=6,98 (95%CI: 2,80; 17,38); RD=45,01 (95%CI: 26,94; 63,08);
- odsetka pacjentów AChR-Ab+ osiągających wczesną odpowiedź w skali MG-ADL w cyklu I: OR=3,96 (95%CI: 1,87; 8,38); RD=31,92 (95%CI: 15,88; 47,97);
- odsetka pacjentów z odpowiedzią w skali QMG<sup>2</sup> w populacji AChR-Ab+: OR=10,44 (95%CI: 4,39; 24,83); RD=49,01 (95%CI: 34,52; 63,51);
- odsetka czasu, w którym utrzymywała się klinicznie istotna poprawa wyniku w skali MG-ADL, w populacji pacjentów AChR-Ab+ od początku do 126. dnia analizy: EFG: 48,7% vs. PLC: 26,6%.

W badaniu ADAPT jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza MG-QoL-15r<sup>3</sup>. Pomiarów dokonywano do 10. tygodnia analizy włącznie (podczas cyklu I). Początkowe efekty odnotowano po 1.

<sup>1</sup> Kwestionariusz MG-ADL - formularz dotyczący oceny aktywności życia codziennego pacjentów z miastenią (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Living*, MG-ADL) to 8-punktowa skala zgłaszana przez pacjentów, która mierzy objawy miastonii (MG) i stan funkcjonalny. Łącznie w kwestionariuszu można uzyskać od 0 do 24 punktów, gdzie 0 oznacza najlepszy możliwy stan funkcjonalny, natomiast 24 – najgorszy. W badaniu ADAPT pacjentów z odpowiedzią w skali MG-ADL definiowano jako tych z co najmniej 2-punktową poprawą (redukcją) w skali MG-ADL, utrzymującą się przez co najmniej 4 tygodnie, przy czym pierwsza poprawa musiała nastąpić do 4. tygodnia cyklu I (1 tydzień po czwartej infuzji). Klinicznie istotną poprawę w skali MG-ADL zdefiniowano jako zmniejszenie o  $\geq 2$  punkty całkowitego wyniku MG-ADL w porównaniu z wartością wyjściową.

<sup>2</sup> Test QMG (ang. *The Quantitative Myasthenia Gravis Test*) to system oceniający osłabienie mięśni, a jego łączny możliwy wynik wynosi od 0 do 39, przy czym wyższy wynik oznacza większą niepełnosprawność. W badaniu dotyczącym efgartigimodu za osobę z odpowiedzią w skali QMG uznawano pacjenta z  $\geq 3$  punktową redukcją całkowitego wyniku QMG w porównaniu z punktem początkowym cyklu leczenia, która utrzymywała się przez co najmniej 4 kolejne tygodnie, przy czym pierwsza redukcja nastąpiła nie później niż 1 tydzień po ostatnim wlewie cyklu. W łagodnej MG (QMG 0-9) do umiarkowanej chorobie (QMG 10-16), 2-punktowa zmiana jest istotna klinicznie, a w ciężkiej MG (QMG >16) 3-punktowa zmiana jest istotna klinicznie.

<sup>3</sup> Kwestionariusz MGQoL 15 jest badaniem mającym na celu ocenę aspektów życia związanych z *myasthenia gravis*. Istnieje odpowiednia korelacja między 15 pozycjami MG-QoL 15 a innymi skalami specyficznymi dla MG (MGC, MG-ADL i MG-MMT).

tygodniu od wykonania pierwszego wlewu. Pacjenci w grupie EFG mieli większą poprawę całkowitego średniego wyniku w MG-QoL-15r w cyklu 1. w porównaniu do grupy PLC. We wszystkich pomiarach obserwowano IS różnice w stosunku do wartości początkowych od 1. do 8. tygodnia analizy. Maksymalnie zmniejszenie wyników w grupie EFG nastąpiło w 5. tygodniu od podania leku.

Badanie ADAPT nie wykazało różnic istotnych statystycznie w zakresie odsetka osób w subpopulacji pacjentów AChR-Ab+, którzy uzyskali odpowiedź w skali MG-ADL, w zakresie mediany czasu od dnia 28. (1 tydzień po 4. infuzji w cyklu I) do braku klinicznie znaczącej poprawy oraz w zakresie redukcji wyniku MGC<sup>4</sup>

#### Badanie Howard 2019

Wyniki badania Howard 2019 w zakresie zmiany od wartości wyjściowej wyników ciężkości choroby wykazały istotnie statystycznie różnice w skali QMG dla 3-punktowej zmiany wyniku po pierwszej infuzji w 1. tygodniu analizy [różnica -2,39 (95% CI: -4,63; -0,13)] oraz dla MG-ADL w 4. i 5. tygodniu [odpowiednio -2,05 (95% CI: -3,95; -0,15) oraz -2,08 (95% CI: -4,12; -0,04)]. Dla żadnego z wyników w skali MGC nie wykazano IS różnic.

W badaniu Howard 2019 jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza MG-QoL-15r. Pomiarów dokonywano do 11. tygodnia analizy włącznie. Początkowe efekty odnotowano już po 1 tygodniu od wykonania pierwszego wlewu. Maksymalnie zmniejszenie wyników w grupie EFG nastąpiło w 5. tygodniu od podania leku i wynosiło 6 punktów (31% redukcji względem wartości wyjściowej 19,7), a w grupie PLC 2,1 (14% redukcji względem wartości wyjściowej 14,4). Różnice IS uzyskano w:

- 22. dniu: -3,72 (95% CI: -7,41; -0,02) p=0,0489;
- 29. dniu: -3,87 (95% CI: -7,69; -0,05) p=0,0475;
- 43. Dniu: -4,38 (95% CI: -8,56; -0,20) p=0,0407;

#### **Bezpieczeństwo**

W badaniu ADAPT+ obserwowano podobne częstości najczęstszych działań niepożądanych (AE) w ramionach EFG-EFG i PLC-EFG:

- ból głowy (EFG-EFG: 15,1% vs PLC-EFG: 30,3%);
- zapalenie nosogardzieli (EFG-EFG: 8,2% vs PLC-EFG: 13,6%);
- biegunka (EFG-EFG: 6,8% vs. PLC-EFG: 10,6%).

Odnotowana pięć zgonów, jednak nie były one związane ze stosowaniem EFG.

#### **Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie**

Zgodnie z ChPL Vyvgart najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były infekcje górnych dróg oddechowych (10,7%) i infekcje dróg moczowych (9,5%).

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii lekiem Vyvgart. Do zgłaszanych działań niepożądanych należały: zaburzenia ogólne

---

MG-QOL 15 ma trafność konstrukcyjną w praktyce klinicznej i stanowi skuteczną i wartościową metodę oceny jakości życia pacjentów z MG. Jednak wielkość zmiany wymagana do wskazania poprawy lub pogorszenia jest zmienna i zależy od ciężkości choroby. MG-QOL 15 może zostać wypełniony przez pacjenta lub podany przez lekarza lub przeszkolony personel kliniki lub koordynatora badania. Im niższa suma punktów (0-30) uzyskana po wypełnieniu kwestionariusza, tym wyższa jakość życia pacjenta.

4 Skala MGS (ang. Myasthenia Gravis Composite) została zwalidowana jako wynik pomiaru objawów przedmiotowych i podmiotowych u pacjentów z miastenią gravis (MG). Kryteria wymagają przedstawienia wyniku obliczonego przez wypełnienie każdej sekcji w tabeli po ocenie zarówno badania lekarskiego, jak i objawów przedmiotowych i podmiotowych zgłaszanych przez pacjenta.

i zmiany w miejscu podania (16%), choroby układu nerwowego (14%), infekcje i choroby pasożytnicze (12%).

#### Ograniczenia

Ograniczenia analizy zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

#### 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 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Ocenę opłacalności dla porównania efgartigimodu alfa (EFG) jako terapii dodanej do standardowej terapii (ang. *standard of care*, SoC) i standardowej terapii (kortykosteroidy, inhibitory acetylocholinoesterazy, immunosupresja) przeprowadzono z wykorzystaniem analizy użyteczności kosztów (CUA, ang. *cost utility analysis*) w dożywnym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta).

Uwzględniono koszty leków, koszty monitorowania, koszty związane z postępowaniem w przypadku powikłań związanych z przewlekłym stosowaniem kortykosteroidów, koszty związane z leczeniem ratunkowym, koszty związane z zarządzaniem zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie efgartigimodu alfa jako terapia dodanej do SoC jest [redacted] względem stosowania wyłącznie SoC.

Oszacowany ICUR wyniósł [redacted]. Wartość ta znajduje się [redacted] progu opłacalności.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, wartość progowa ceny zbytu netto leku (CZN) wynosi [redacted]. Oszacowana wartość progowa jest [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Zgodnie z wynikami jednokierunkowej analizy wrażliwości największy wpływ na wyniki analizy podstawowej miało przyjęcie:

[redacted]

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazują, iż prawdopodobieństwo, że lek Vyvgart (efgartigimod alfa) jest opłacalny przy ustawowej wysokości progu opłacalności w porównaniu z terapią standardową wynosi [REDACTED]

#### Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest przyjęte modelowanie efektywności leczenia oraz kosztów w horyzoncie dożywotnim bazując na wynikach badania ADAPT, którego horyzont obserwacji wynosił 10 tygodni. Dodatkowo wykazano istotną wrażliwość modelu na zmiany norm użyteczności oraz przyjęto stałą, [REDACTED]

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

#### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463, z późn. zm.).**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

Nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

#### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.*

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

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

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Vyvgart spowoduje wzrost wydatków o [redacted] PLN w I roku oraz [redacted] w II roku.

#### Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem jest niepewność dotycząca liczebności populacji. Liczebność populacji oszacowano [redacted]. Dodatkowo populację określoną we wniosku ograniczono o odsetek przejęcia rynku wynoszący w I i II roku odpowiednio [redacted].

Ponadto ograniczenia analizy ekonomicznej stanowią również ograniczenia analizy wpływu na budżet.

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

#### Uwagi do programu lekowego

Uwagi do programu lekowego zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

#### 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.*

[redacted]

#### Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnalezione publikacje (German Neurological Society - GNS 2016, The Association of British Neurologists - TABN 2015) w leczeniu objawowym w I linii leczenia wskazują na stosowanie bromku pirydostygminy i chlorku ambenonium. W przypadku niedostatecznych efektów zdrowotnych lub nasilających się skutków ubocznych zaleca się terapię immunosupresyjną, m.in: glikokortykosteroidami oraz azatioprynamami.

Wytyczne MGFA 2021 (The Myasthenia Gravis Foundation of America) oraz GNS 2016 zalecają także zastosowanie przeciwciał monoklonalnych, terapię rytuksymabem oraz ekulizumabem. W wytycznych



GNS 2016 wskazuje się również na możliwość zastosowanie dożylnych podań immunoglobulin (IVIg), plazmaferezy czy immunoadsorpcji.

Wszystkie odnalezione wytyczne wskazują na możliwość przeprowadzenia tymektomii (usunięcie grasicy). Tymektomię zaleca się przede wszystkim pacjentom poniżej 50 r.ż, u których nie doszło do zaawansowania choroby.

### **Rekomendacje refundacyjne**

Odnaleziono dla leku Vyvgart (efgartigimod alfa) 2 pozytywne rekomendacje refundacyjne: G-BA 2023 oraz AIFA 2023.

NICE, SMC oraz CADTH są w trakcie oceny leku Vyvgart. AWMSG zrezygnowała z oceny ze względu na toczącą się ocenę NICE. Ponadto, zgodnie z informacją przedstawioną na stronie HAS lek Vyvgart dopuszczony jest do leczenia pacjentów w ramach wczesnego dostępu do leku.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Vyvgart jest finansowany

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 11.07.2023 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.464.2023.15.JWI) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny produktu leczniczego Vyvgart, efgartigimod alfa, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji., 400 mg, 1, 1 fiolka, kod GTIN: 0415017991288 we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0)” 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 2023 r. poz. 826) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 110/2023 z dnia 18 września 2023 roku w sprawie oceny leku Vyvgart (efgartigimod alfa) we wskazaniu: leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0).

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 110/2023 z dnia 18 września 2023 roku w sprawie oceny leku Vyvgart (efgartigimod alfa) we wskazaniu: leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0);
2. Raport nr: OT.423.1.33.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Vyvgart (efgartigimod alfa) we wskazaniu: Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0)”. Data ukończenia: 07.09.2023 r.