



Rekomendacja nr 84/2024

z dnia 6 sierpnia 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Omvoh (mirikizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produkt leczniczy Omvoh (mirikizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)” z bezpłatnym poziomem odpłatności dla pacjenta, w nowej grupie limitowej.

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy zasadności włączenia mirikizumabu (MIRI) do programu B.55 w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie konwencjonalne lub terapię biologiczną, utrata odpowiedzi na takie leczenie lub jego nietolerancja. Aktualnie w ramach tego programu pacjenci otrzymują leczenie: wedolizumabem (WED), ustekinumabem (UST); tofacytynibem (TOF); ozanimodem (OZA); filgotynibem (FIL); infliksymabem (INF); upadacytynibem (UPA). W związku z tym potrzeba zdrowotna jest obecnie zabezpieczona dostępnym i refundowanym leczeniem w programie lekowym.

W analizie klinicznej wykazano brak badań porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo stosowania MIRI i komparatorów refundowanych w programie lekowym B.55.

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących MIRI z komparatorami. Analizę kliniczną oparto na wynikach porównań pośrednich, które cechują się metodologicznie niższą wiarygodnością niż porównania bezpośrednie. Należy również podkreślić, że analiza kliniczna obarczona jest także ograniczeniami związanymi z brakiem długookresowych danych dla ocenianej technologii w porównaniu z analizowanymi komparatorami

Zgodnie z oceną ekonomiczną w populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego ICUR znajdował się , a u pacjentów po uprzednim leczeniu biologicznym

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wskazuje w wariantcie z RSS

Niepewność oszacowań wynika przede wszystkim z wątpliwości dotyczących liczebności populacji docelowej oraz przyjętych cen komparatorów.

Pod uwagę wzięto także odnalezione rekomendacje refundacyjne. W rekomendacjach pozytywnych warunkowo (HAS 2024, SMC 2024, NICE 2023, CDA 2023, PBAC 2023) wskazywano na dowody skuteczności z badań rejestracyjnych, a warunki dotyczyły w szczególności kwestii finansowych. W negatywnej (NCPE 2023) wskazano na niezasadność refundacji MIRI przy zaproponowanej cenie.

Przedmiot wniosku

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

- Omvoh, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg/15 ml, 1, fiol. 15 ml, GTIN: 05999885490202, proponowana cena zbytu netto:
- Omvoh, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 mg/ml, 2, wstrzykiwacze 1 ml, GTIN: 05999885490219, proponowana cena zbytu netto:

w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”.

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

Problem zdrowotny

Wrzodzące zapalenie jelita grubego (WZJG, ICD-10: K51) jest rozlanym nieswoistym procesem zapalnym błony śluzowej odbytnicy lub odbytnicy i okrężnicy, prowadzącym w części przypadków do powstania owrzodzeń. Zmiany chorobowe najczęściej rozpoczynają się w odbytnicy i esicy, i rozprzestrzeniają się w sposób ciągły, w zaawansowanych przypadkach zajmując całe jelito grube. WZJG należy wraz z chorobą Leśniowskiego-Crohna do grupy nieswoistych chorób zapalnych jelit o niewyjaśnionej etiologii. W etiopatogenezie tych chorób występują czynniki genetyczne, środowiskowe oraz immunologiczne.

W przewlekłym przebiegu wrzodzącego zapalenia jelita grubego występują ostre rzuty, które pojawiają się nawrotowo. W większości przypadków na podłożu WZJG rozwija się przewlekły nieżyt jelita grubego z biegunkami krwawymi, hipoproteinemią, niedokrwistością, chudnięciem. Do powikłań jelitowych zalicza się polipowatość zapalną (najczęstsza, ok.13% chorych), ostre rozdęcie okrężnicy (ok. 3% chorych), raka jelita grubego, będącego odległym skutkiem choroby (u ok. 2% chorych po 10 latach trwania WZJG i u 8% chorych po 20 latach). Do innych powikłań jelitowych należą: perforacja okrężnicy, krwotok z jelita grubego, zwężenia jelita, przetoki, ropnie i szczeliny. Ponadto w chorobach zapalnych jelit często występują objawy pozajelitowe dotyczące skóry, stawów oraz oczu. Dodatkowo towarzyszyć im mogą rzadkie choroby autoimmunologiczne (spondyloartropatia, powikłania ze strony wątroby i dróg żółciowych).

Rokowanie co do przewidywanej długości życia jest dobre i podobne jak w populacji ogólnej, wśród chorych na WZJG umieralność jest nieznacznie wyższa niż w populacji ogólnej.

Według danych NFZ w 2023 roku liczba dorosłych pacjentów (unikalne numery PESEL), u których sprawozdano wskazanie K51 (jako główne lub współistniejące) wyniosła 85 581, a w ramach programu lekowego B.55 leczyło się 2 824 pacjentów (dostępne terapie: infliksymab, wedolizumab, tofacytynib, ustekinumab, ozanimod, filgotynib).

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie stosowane w praktyce klinicznej za komparatory dla wnioskowanej technologii uznano: wedolizumab; ustekinumab; tofacytynib; ozanimod; filgotynib; infliksymab; upadacytynib.

Wybór komparatorów uznaje się za zasadny i zgodny z aktualną praktyką kliniczną w Polsce.

Opis wnioskowanego świadczenia

Mirikizumab (MIRI) jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4 przeciw interleukinie 23 (anty-IL-23), które wiąże się selektywnie z podjednostką p19 ludzkiej cytokiny IL-23 i hamuje jej interakcję z receptorem IL-23. Blokując działanie IL-23, lek Omvoh zmniejsza stan zapalny i inne objawy związane z wrzodzącym zapaleniem jelita grubego.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Omvoh (mirikizumab) jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym wrzodzącym zapaleniem jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie konwencjonalne lub terapię biologiczną, utrata odpowiedzi na takie leczenie lub jego nietolerancja (rejestracja wskazania 26 maja 2023 r.).

Wnioskowane wskazanie zostało zawężone względem wskazania rejestracyjnego w kryteriach kwalifikacji do leczenia w programie lekowym.

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.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących MIRI ze wszystkimi technologiami opcjonalnymi, w związku z tym przedstawiono

[Redacted content]

Wszystkie badania włączone do analizy wnioskodawcy zostały omówione w Analizie Klinicznej (AKL).

Skuteczność kliniczna

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

Bezpieczeństwo

[Redacted text block]

Dodatkowe informacje

ChPL produktu leczniczego Omvoh (Mirikizumab) do zdarzeń niepożądanych występujących często ($\geq 1/100$ do $< 1/100$) zalicza: zakażenia górnych dróg oddechowych (obejmuje: ostre zapalenie zatok, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, dyskomfort w obrębie jamy ustnej i gardła, ból jamy ustnej i gardła, zapalenie gardła, nieżyt nosa, zapalenie zatok, zapalenie migdałków podniebiennych, zakażenie górnych dróg oddechowych i wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych); ból stawów, ból głowy, wysypka (obejmuje: wysypkę, wysypkę plamistą, wysypkę grudkowo-plamistą oraz wysypkę grudkową i wysypkę świądową); reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Na stronach EMA, FDA i URPL nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Omvoh ani substancji czynnej mirikizumab.

Ograniczenia

Na niepewność wnioskowania na podstawie przeprowadzonej analizy wpływa m.in.:

- Podstawowe ograniczenie tj. brak badań bezpośrednio porównujących MIRI względem wybranych komparatorów: WED, UST, TOF, OZA, INF, UPA;

[Redacted text block]

- Brak danych dotyczących skuteczności MIRI u pacjentów wykazujących większą oporność na stosowane terapie, tj po przebytym leczeniu lub niepowodzeniu z wykorzystaniem ≥ 3 terapii biologicznych.

Pozostałe ograniczenia omówiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji oraz AKL wnioskodawcy.

[Redacted text block]

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 190 380 zł (3 x 63 460 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.

Ocenę opłacalności przeprowadzono dla porównania MIRI z komparatorami (w subpopulacji chorych po leczeniu biologicznym bez INF [redacted]) z wykorzystaniem analizy kosztów użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA) oraz kosztów konsekwencji (ang. cost-consequence analysis, CCA) przy założeniu dożywotniego horyzontu czasowego ([redacted]). Przyjęto perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólną (NFZ i pacjent). W analizie ujęto koszty: leków; podania leków; monitorowania leczenia w ramach programu lekowego; zależne od stanu zdrowia; operacji; leczenia działań niepożądanych. Uwzględniono stopy dyskontowe 3,5% dla efektów i 5% dla kosztów.

Poniżej przedstawiono wyniki CUA tylko dla perspektywy NFZ ponieważ w perspektywie wspólnej są zbliżone (pozostałe wyniki ujęte w Analizie Ekonomicznej Wnioskodawcy).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w subpopulacji:

- nieleczeni biologicznie - stosowanie MIRI jest [redacted] od komparatorów.

Dla porównania MIRI vs:

[redacted]

- leczeni biologicznie - stosowanie MIRI jest [redacted]

[redacted]

[redacted]

Zgodnie z analizą wrażliwości wnioskodawcy:

- jednokierunkową – [redacted]
- wielokierunkowa (1 000 symulacji) – prawdopodobieństwo, że MIRI jest terapią kosztowo efektywną wynosi [redacted]

Obliczenia własne Agencji

Ograniczenia

Główny wpływ na niepewność oszacowań przeprowadzonych w analizie ekonomicznej wnioskodawcy mają ograniczenia analizy klinicznej. [redacted]

Pozostałe ograniczenia omówiono w AWA.

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 2024 r. poz. 930).

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 opinii Agencji zachodzą okoliczności z art. 13 ust. 3.

W populacji bez uprzedniego leczenia biologicznego [redacted]
[redacted] w perspektywie NFZ [redacted]

W populacji po leczeniu biologicznym [redacted]
[redacted] w perspektywie NFZ [redacted]

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 spójne z analizą ekonomiczną. Wyniki w perspektywie wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy NFZ

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

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Omvoh spowoduje w wariancie:

[redacted]

[redacted]

Koszty refundacji leku Omvoh wyniosą [redacted]
[redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy wykazały, że największy wpływ na wyniki analizy podstawowej miały scenariusze uwzględniające założenie dot.:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Obliczenia własne Agencji



Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność dotycząca szacowanej liczebności populacji docelowej, przejmowania przez wnioskowaną technologię udziałów rynku.

Pozostałe ograniczenia omówiono w AWA.



Uwagi do programu lekowego

Uwagi do programu lekowego przekazane przez ekspertów klinicznych opisano w AWA, a przez Radę Przejrzystości w Stanowisku nr 81/2024 z dnia 5 sierpnia 2024 r.

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.



Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, zastosowanie powyższego rozwiązania pozwoli na wygenerowanie



Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Włączono trzy dokumenty Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTGe 2023), The European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO 2022) oraz American Gastroenterological Association (AGA 2024 - robocza wersja wytycznych).

Do wnioskowanej technologii odnoszą się jedynie wytyczne amerykańskie (AGA 2024), które wskazują MIRI w populacji nieleczonej uprzednio z zastosowaniem zaawansowanych terapii i w populacji leczonej z zastosowaniem co najmniej jednej zaawansowanej terapii. Należy zauważyć, że pozostałe dwa dokumenty (PTGe 2023, ECCO 2022) wydano przed datą rejestracji Omvoh.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono sześć rekomendacji refundacyjnych w tym: pięć pozytywnych warunkowo (HAS 2024, SMC 2024, NICE 2023, CDA 2023, PBAC 2023) i jedną negatywną (NCPE 2023)⁴.

W rekomendacjach pozytywnych warunki objęcia refundacją dotyczyły w szczególności zapewnienia opłacalności w przypadku obniżenia kosztów MIRI do najtańszej terapii alternatywnej. W rekomendacji negatywnej wskazano na niezasadność refundacji MIRI przy zaproponowanej cenie.

Ponadto odnaleziono dokument G-BA, w którym zwrócono uwagę na brak dodatkowej korzyści ze stosowania produktu Omvoh z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących analizowaną interwencję z komparatorami (po leczeniu konwencjonalnym: adalimumab, infliximab, golimumab, vedolizumab, ustekinumab, ozanimod; po leczeniu biologicznym: vedolizumab, tofacitinib, ustekinumab, adalimumab, infliximab, golimumab, ozanimod, filgotinib).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Omvoh jest finansowany w

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 08.04.2024 r. Ministra Zdrowia (znak pism: PLR.4500.2340.2023.14.RBO, PLR.4500.2341.2023.13.RBO) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Omvoh w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)” 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 2024 r. poz. 930), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 81/2024 z dnia 5 sierpnia 2024 roku w sprawie oceny leku Omvoh (mirikizumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 81/2024 z dnia 5 sierpnia 2024 roku w sprawie oceny leku Omvoh (mirikizumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”
2. Raport nr OT.423.1.30.2024 Wniosek o objęcie refundacją leku Omvoh (mirikizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10: K51)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 27 lipca 2024 r.

⁴ Znaczenie skrótów: HAS Haute Autorité de Santé, SMC Scottish Medicines Consortium, NICE National Institute for Health and Care Excellence, PBAC Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, NCPE National Centre for Pharmacoeconomics, G-BA Gemeinsame Bundesausschuss