



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Ultomiris (rawulizumab)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie chorych z uogólnioną
postacią miastonii (G70.0)”
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.423.1.31.2024

Data ukończenia: 25 lipca 2024 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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Medison Pharma sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Medison Pharma sp. z o.o.) 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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Medison Pharma sp. z o.o.).

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Alexion Europe SAS, Medison Pharma sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Alexion Europe SAS, Medison Pharma sp. z o.o.) 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 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i, art 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (z. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Alexion Europe SAS, Medison Pharma sp. z o.o.).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: dane osobowe

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMF	Association of the Scientific Medical Societies in Germany (Arbeitsgemeinschaft Der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften)
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EKU	ekulizumab
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MMF	mykofenolan mofetylu
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)

NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RAW	rawulizumab
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RTX	rytuksymab
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (z 2024 r., poz. 146, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZIN	Zorginstituut Nederland

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	18
3.5. Refundowane technologie medyczne	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	21
4. Ocena analizy klinicznej	23
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	23
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	25
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	30
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	32
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	32
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	32
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	39
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	41
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	41
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	41

4.3.	Komentarz Agencji	41
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	43
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	43
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	45
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	48
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	48
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	49
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	49
5.2.3.1.	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	49
5.2.3.2.	Probabilistyczna analiza wrażliwości	51
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	52
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	53
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	53
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	54
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	55
5.4.	Komentarz Agencji	56
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	57
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	57
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	57
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	57
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	59
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	60
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	60
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	61
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	61
6.4.	Komentarz Agencji	62
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	63
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	64
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	65
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	67
11.	Kluczowe informacje i wnioski	69
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	73
13.	Źródła.....	74
14.	Załączniki.....	77

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 24.05.2024 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2078.2023.18.JWI
PLR.4500.2079.2023.18.JWI

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Ultomiris (rawulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 3 ml, GTIN: 05391527740179;
 - Ultomiris (rawulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 11 ml, GTIN: 05391527740162;
 - Wnioskowane wskazanie:
„Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G70.0)”
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Ultomiris (rawulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 3 ml, GTIN: 05391527740179: [REDACTED]
 - Ultomiris (rawulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 11 ml, GTIN: 05391527740162: [REDACTED]
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[REDACTED]

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
 - analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
-

Podmiot odpowiedzialny

Alexion Europe SAS
103-105 rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
Francja

Wnioskodawca

Alexion Europe SAS
103-105 rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
Francja

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 24.05.2024 r., znak PLR.4500.2078.2023.18.JWI, PLR.4500.2079.2023.18.JWI (data wpływu do AOTMiT 24.05.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Ultomiris (rawulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 3 ml, GTIN: 05391527740179;
- Ultomiris (rawulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 11 ml, GTIN: 05391527740162.

w ramach programu lekowego B.157 „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (ICD-10: G70.0)”

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 14.06.2024 r., znak OT.423.1.31.2024.3.DN. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 28.06.2024 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Ultomiris stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholiny (AChR), [REDACTED] Kraków 2024.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Ultomiris stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholiny (AChR), [REDACTED] Kraków 2024.
- Analiza ekonomiczna dla leku Ultomiris stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholiny (AChR), [REDACTED] Kraków 2024
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Ultomiris stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholiny (AChR), [REDACTED] Kraków 2024
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Ultomiris stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholiny (AChR), [REDACTED] Kraków 2024
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Ultomiris stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholiny (AChR), Kraków 2024

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Ultomiris, Ravulizumabum, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 3, ml, GTIN: 05391527740179 Ultomiris, Ravulizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 11 ml, GTIN: 05391527740162
Kod ATC	L04AA43
Substancja czynna	rawulizumab
Droga podania	koncentrat do infuzji
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Rawulizumab jest przeciwciałem monoklonalnym IgG2/4K, które w sposób swoisty wiąże się z białkiem C5 dopełniacza, hamując w ten sposób jego rozkład na składniki C5a (prozapalna anafilatoksyna) i C5b (podjednostka inicjująca powstanie kompleksu atakującego błonę [ang. membrane attack complex, MAC lub C5b-9]) i zapobiegając wytwarzaniu C5b-9. Rawulizumab nie wpływa na wcześniejsze etapy aktywacji dopełniacza, które mają zasadnicze znaczenie dla opsonizacji drobnoustrojów i usuwania kompleksów immunologicznych.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	leczenie dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholino (AChR)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[Redacted content]

	[Redacted]
Zmiana leczenia	[Redacted]

Źródło: ChPL Ultomiris, Program Lekowy B.157.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2 lipca 2019 r. (EMA). Dla wskazania uogólniona miastenia – 21 września 2022 r. (EMA).
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Napadowa nocna hemoglobinuria (ang. paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, PNH)</u> Produkt leczniczy Ultomiris jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży o masie ciała 10 kg lub większej z PNH: - u pacjentów z hemolizą i jednym lub kilkoma objawami klinicznymi wskazującymi na dużą aktywność choroby; - u pacjentów, którzy są klinicznie stabilni po otrzymywaniu leczenia ekulizumabem przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy.</p> <p><u>Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (ang. atypical haemolytic uremic syndrome, aHUS)</u> Produkt leczniczy Ultomiris jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 10 kg z aHUS, którzy nie byli wcześniej leczeni inhibitorami układu dopełniacza lub u których stosowano ekulizumab przez co najmniej 3 miesiące i wykazano odpowiedź na ekulizumab</p> <p><u>Uogólniona miastenia (ang. generalised myasthenia gravis, gMG)</u> Produkt leczniczy Ultomiris jest wskazany do stosowania jako terapia dodatkowa do standardowego leczenia dorosłych pacjentów z gMG, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholin (ang. anti-acetylcholine receptor, AChR).</p> <p><u>Choroba ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (ang. neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)</u> Produkt leczniczy Ultomiris jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów dorosłych z NMOSD z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciw akwaporynie 4 (ang. aquaporin-4, AQP4) (patrz punkt 5.1)</p>
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)

Źródło: ChPL Ultomiris

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Ultomiris nie podlegał ocenie Agencji w wnioskowanym wskazaniu.

Obecnie produkt leczniczy Ultomiris jest refundowany w ramach programów lekowych:

- B.95 Leczenie chorych z atypowym zespołem hemolityczno-moczowym (aHUS) (ICD-10: D59.3)
- B.96 Leczenie chorych z nocną napadową hemoglobinurią (PNH) (ICD-10: D59.5).

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Ultomiris, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, op. 300 mg [redacted] Ultomiris, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, op. 1 100 mg, [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	1285.0, Rawulizumab
[redacted]	[redacted]

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Ultomiris (rawulizumab) w ramach istniejącego programu lekowego B.157 Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G70.0).

[redacted]

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa (szczegóły w rozdz. 3.1.2.1 AWA) nie budzą zastrzeżeń. W opinii analityków Agencji [redacted]

3.2. Problem zdrowotny

ICD-10 G70.0 Miastenia

Definicja

Miastenia (ang. *myasthenia gravis*, łac. *myasthenia gravis pseudoparalytica*, MG), jest nabytą chorobą autoimmunologiczną, cechującą się występowaniem autooprzeciwciał przeciw białkom złącza nerwowo-mięśniowego – receptorowi acetylocholiny (AChR) i receptorowej kinazie tyrozynowej swoistej dla mięśni (ang. *muscle, skeletal, receptor tyrosine kinase* – MuSK).

Epidemiologia

Zapadalność na miastenię wynosi około 1/33-250 000 osób, natomiast zachorowalność 1/5 000 w Europie. Przed 40 rokiem życia choroba dotyka przede wszystkim kobiet, natomiast po 50 r.ż. równo kobiet i mężczyzn. Cechuje się męczliwością mięśni, z okresami zaostrzeń i remisji. Najczęściej na początku można zaobserwować opadanie powiek. W przypadku nasilonych objawów, możliwe jest wystąpienie zaburzeń oddechowych i połykania – stan taki nazywa się przełomem miastenicznym. Zależnie od nasilenia objawów stosuje się inhibitory acetylocholnesterazy i GKS, natomiast w przypadku większej aktywności włączane są leki immunosupresyjne, a następnie leki biologiczne. W przypadku przełomu miastenicznego stosuje się terapię ratunkową (IVIg i PE).

Rokowanie

Miastenia jest chorobą przewlekłą, której objawy odczuwane są przez całe życie chorego. Pogorszenie następuje przy powtarzających się aktywnościach, infekcjach, wyższych temperaturach i stresie. W okresie remisji możliwe jest nawet całkowite ustąpienie objawów, kiedy to chorzy prowadzą normalny tryb życia.

Źródło: Orphanet, Medycyna Praktyczna

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

Według danych NFZ w latach 2018-2023 liczebność dorosłych pacjentów, u których sprawozdano rozpoznanie miastenia (ICD-10: G70.0) stopniowo wzrastała i wyniosła 3 317 pacjentów w 2018 r. oraz 5 750 pacjentów w 2023 r. Zaś dorosłych liczba pacjentów, u których sprawozdano przetoczenie immunoglobulin lub plazmaferezę leczniczą wyniosła 293 pacjentów w 2018 r. oraz 359 w 2023 r.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Liczba pacjentów z rozpoznaniem miastenia (ICD-10: G70.0) w okresie 2018 r. – 2023 r. (źródło: baza SWIAD)

Pacjenci (unikalne numery id)	Wiek	2018	2019	2020	2021	2022	2023
U których sprawozdano kod główny lub współwystępujący wg ICD-10: G70.0	≥ 18 lat	3 317	3 498	3 697	4 216	4 970	5 750
	< 18 lat	44	53	66	69	89	103
	Ogółem	3 378	3 539	3 749	4 283	5 053	5 849
U których sprawozdano kod główny lub współwystępujący wg ICD-10: G70.0 oraz produkt jednostkowy związany z przetoczeniem immunoglobulin lub plazmaferezą*	≥ 18 lat	293	278	278	285	316	359
	< 18 lat	299	284	283	289	323	367
	Ogółem	6	6	5	5	7	8

* Sprawozdane produkty jednostkowe:

5.53.01.0001401 Leczenie przetoczeniami immunoglobulin

5.52.01.0001464 Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin

5.08.08.0000075 Diagnostyka w programie leczenia przetoczeniami immunoglobulin w chorobach neurologicznych

5.08.09.0000032 Immunoglobulinum humanum - inj. 1 mg

5.08.09.0000137 Immunoglobulinum humanum subcutaneum1 - s.c. 1 mg

5.53.01.0000013 Podanie immunoglobuliny anty-rhd pacjentce rhd-ujemnej

5.53.01.0000938 Plazmafereza lecznicza

5.52.01.0000938 Plazmafereza lecznicza z hospitalizacją

Eksperci kliniczni

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się również do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu. Według prof. Agnieszki Słowik liczba pacjentów z miastenią o postaci uogólnionej wynosi 7200, natomiast tych, którzy spełniają kryteria włączenia do PL wynosi 200. Ekspertka uważa, że w pierwszym roku włączonych zostanie do programu lekowego 200 osób oraz dodatkowo 20 osób w drugim roku.

Tabela 5. Liczebność populacji docelowej wg ekspertów we wskazaniu miastenia o postaci ogólnej

Parametr	Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Słowik Konsultantka Krajowa w dziedzinie neurologii	
	Pacjenci z miastenią o postaci uogólnionej	Pacjenci z miastenią o postaci uogólnionej spełniający kryteria do programu lekowego
Obecna liczba chorych w Polsce	7200	„200”
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„I rok – 200 II rok – 15-20”	„I rok – 200 II rok – 20”
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„ok 720”	„20”
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Sobieszczyk, E. et al. "Myasthenia Gravis in Poland: National Healthcare Database Epidemiological Study." Neuroepidemiology, 1-8. 19 Feb. 2021, doi:10.1159/000512973 Dresser L., et al. "Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations." J Clin Med. 2021 May 21;10(11):2235	

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- EAN (European Academy of Neurology),
- EFNA (European Federation of Neurological Societies),
- ABN (Association of British Neurologists),
- SIGN (The Scottish Intercollegiate Guidelines Network),
- AAN (American Academy of Neurology),
- AANEM (American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine),
- PNS (Peripheral Nerve Society),
- PTN (Polskie Towarzystwo Neurologiczne),
- PTChNM (Polskie Towarzystwo Chorób Nerwowo-Mięśniowych).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 09.07.2023. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji rawulizumabu w ocenianym wskazaniu tj. 21.09.2022 r. Odnaleziono 4 wytyczne opisujące leczenie uogólnionej miastonii (gMG): Konsens Ekspertów Polskich 2023, niemieckie AWMF 2023, belgijskie wytyczne Bleecker 2024 oraz wytyczne Nordyckie Gilhus 2024. W odnalezionych wytycznych zaleca się stosowanie rawulizumabu (RAW) jako leczenie uzupełniające standardową terapię, w populacji z AChR-Ab(+) z aktywną lub oporną na leczenie MG (II lub III linia leczenia po niepowodzeniu terapii immunosupresyjnej²). Efgartigimod alfa (EFG) jest zalecany zarówno w tej samej populacji pacjentów jak i w tej samej linii leczenia co RAW. Rytuksymab (RTX) jest klasyfikowany jako leczenie immunosupresyjne, w zaleceniach wskazywany jako terapia pierwszego rzutu w MG, szczególnie w populacji pacjentów z postacią MuSK dodatnią.

² GKS, azatiopryna, metotreksat, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna A, cyklofosfamid, takrolimus, rytuksymab

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Konsensus Ekspertów Polskich 2023</p>	<p><u>Leczenie objawowe - inhibitory cholinesterazy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • bromek pirydostygminy – dawka 240-300 mg (60 mg/3-5x dziennie) • chlorek ambenonium – w przypadku nasilenia się objawów cholinergicznym po bromku pirydostygminy – dawka 10 mg <p><u>Leczenie immunosupresyjne w I linii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> ○ nasilonych objawów opuszkowych lub objawów uogólnionych o dużym nasileniu ○ w przełomie miastenicznym lub zagrożenia przełomem miastenicznym ○ utrzymywanie się objawów MG znacząco pogarszających jakość życia pomimo leczenia dawką 4–5 tabl./dziennie leku antycholinesterazowego • glikokortykosteroidy (GKS) – dawka początkowa 15–20 mg/dzień prednizonu, zwiększając do dawki nie większej niż 1 mg/kg masy ciała, przez okres minimum 6-12 miesięcy <p><u>Leczenie immunosupresyjne w II linii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> ○ przeciwwskazania do stosowania GKS lub niepowodzenia terapii • uzyskanie poprawy po 6-12 miesiącach terapii • azatiopryna (AZA) – dawka wynosi 2–3 mg/kg mc <ul style="list-style-type: none"> ○ zwykle jako terapia dodana do GKS • metotreksat • mykofenolan mofetylu • cyklosporyna A • cyklofosfamid • takrolimus <p><u>Leczenie uzupełniające standardową terapię</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ekulizumab, • rawulizumab • efgartigimod alfa <p><u>Leczenie operacyjne – tymektomia (resekcja grasicy)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów z seropozytywną miastenią uogólnioną o wczesnym początku w pierwszych latach od zachorowania • u pacjentów z podejrzeniem grasiczaka konieczne może być szybkie ustabilizowanie stanu neurologicznego plazmaferezami (PE) lub immunoglobuliną ludzką podawaną dożylnie (IVIg) <p><u>Leczenie MuSK-MG</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci często nie tolerują leków objawowych – antycholinesterazowych – wystąpienie objawów cholinergicznym • rytuksymab • PE • IVIg <p><u>Leczenie przełomu miastenicznego i zagrażającego przełomu miastenicznego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • IVIg – częściej stosowane w dawce 2 g/kg mc. na kurację • PE – możliwa szybsza poprawa niż w przypadku IVIg • równocześnie rozpoczęcie lub eskalacja leczenia doustnymi GKS <p><i>Nie wskazano siły zaleceń ani jakości dowodów.</i></p>
<p>AWMF 2023</p>	<p><u>Leczenie objawowe – łagodna albo umiarkowana MG (niezależnie od statusu przeciwciał):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory acetylocholinoesterazy <ul style="list-style-type: none"> ○ najczęściej pirydostygmina do dawki 720 mg (silny konsensus) • ambenonium, neostygmina lub distygmina – w przypadku nietolerancji czy też nieskuteczności pirydostygminy • GKS • azatiopryna <p><u>Immunoterapia – łagodna albo umiarkowana do (wysokie) aktywnej choroby</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • GKS+AZA z lub bez tymektomii jako leczenie pierwszego wyboru w przypadku AChR-Ab(+), LRP4-Ab(+), i seroujemnej gMG należy stosować (silny konsensus) • początkowa dawka AZA: 25-50 mg/dziennie, dawka ostateczna 2-3 mg/kg mc/dziennie • mykofenolan mofetylu, cyklosporyna A (początkowa 3-4 mg/kg mc/dziennie, następnie 2-2,5 mg/kg mc/dziennie), takrolimus i metotreksat (7,5–25 mg/tydzień) jako leczenie drugiego wyboru po AZA • W przypadku niewystarczającej kontroli albo o przebiegu ciężkim/wysokiej aktywności na początku choroby • terapie kierowane na konkretne przeciwciała mogą być stosowane wcześniej lub nawet w I linii <p><u>Leki biologiczne – MG o wysokiej aktywności oraz choroba oporna (silny konsensus)</u></p> <p><u>AChR-Ab(+) należy stosować</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • ekulizumab ± tymektomia – tylko w przypadku choroby odpornej • rawulizumab ± tymektomia • efgartigimog alfa ± tymektomia – jako terapia typu add-on <p>LRP-4-Ab(+) lub seronegatywna można rozważyć</p> <ul style="list-style-type: none"> • efgartigimog alfa ± tymektomia – off-label • ekulizumab ± tymektomia – off-label • rawulizumab ± tymektomia – off-label <p>AChR-Ab(+), LRP-4-Ab(+) lub seronegatywne można rozważyć</p> <ul style="list-style-type: none"> • rytuksymab ± tymektomia – jako terapia I wyboru, off-label <p>IVIg, PE – jako terapie drugiego wyboru</p> <p><u>Leczenie kryzysu miastenicznego (silny konsensus)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • IVIg • PE <p><u>Leczeni pacjentów MuSK-Ab(+) o przebiegu łagodnym/umiarkowanym (silny konsensus)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia objawowa + GKS+AZA – leczenie I wyboru • rytuksymab – w przypadku choroby o wysokiej aktywności – off label • efgartigimod alfa – off -label – możliwa do rozważenia terapia II wyboru <p><i>Nie wskazano siły zaleceń ani jakości dowodów.</i></p>
Gilhus 2024	<p><u>Leczenie objawowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory acetylocholinoesterazy <ul style="list-style-type: none"> ○ bromek pirydostygminy – lek I wyboru ○ chlorek ambenonium – lek II wyboru ○ terbutalina – leczenie wspomagające ○ salbutamol – leczenie wspomagające <p><u>Leczenie immunosupresyjne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • azatiopryna (lek pierwszego wyboru), • cyklosporyna • mykofenolan mofetylu • metotreksat • takrolimus • cyklofosfamid • rytuksymab – lek I rzutu <ul style="list-style-type: none"> ○ w przypadku nowo rozpoznanej choroby, jako alternatywę dla steroidów i azatiopryny ○ w przypadku oporności na leczenie, chociaż dowody na jego skuteczność są słabsze niż chorobie nowo rozpoznanej <p><u>Leczenie lekami biologicznymi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w II i III linii leczenia, ze względu na koszt u pacjentów z ciężką miastenią, w przypadku oporności na wcześniejsze leczenie • inhibitory dopełniacza C5 (m.in. rawulizumab, ekulizumab, zilucoplan) • inhibitory FcRn (m.in. efgartigimod alfa) <p><u>Przełom miasteniczny</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • IVIg • PE <p><u>Tymektomia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów AChR-Ab(+) poniżej 50 lat – w ciągu 4 miesięcy od diagnozy <p><i>Nie wskazano siły zaleceń ani jakości dowodów.</i></p>
Bleecker 2024	<p><u>Ogólne zalecenia dotyczące leczenia gMG</u></p> <p><u>I linia leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pirydostygmina <p><u>II linia leczenia – leki immunosupresyjne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • GKS – leki I wyboru • niesteroidowe leki immunosupresyjne – leki II wyboru <ul style="list-style-type: none"> ○ AZA – preferowane niesteroidowe leki immunosupresyjne ○ mykofenolan mofetylu – preferowane niesteroidowe leki immunosupresyjne ○ takrolimus ○ cyklosporyna

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Leczenie zaawansowane/uzupełniające</p> <ul style="list-style-type: none"> • 15-20% pacjentów posiada chorobę oporną • wybór odpowiedniego leku zależy częściowo od obecności konkretnych przeciwciał • inhibitory dopełniacza C5 (m.in. ekulizumab) • inhibitory FcRn (m.in. efgartigimod alfa) • terapia zmniejszająca liczbę limfocytów B (m.in. rytuksymab) <p>Sekwencja postępowania u pacjentów z AChR-Ab(+)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. pirydostygmina 2. tymektomia – w przypadku pacjentów w wieku 18-50 lat, zalecana w pierwszych 5 latach po diagnozie 3. terapie immunosupresyjne 4. leczenie zaawansowane typu add-on <ol style="list-style-type: none"> a. inhibitory dopełniacza C5 (m.in. ekulizumab) b. inhibitory FcRn (m.in. efgartigimod alfa) <p>Step 1: Symptomatic treatment</p> <p>PYRIDOSTIGMINE → Treatment goal achieved: Taper pyridostigmine</p> <p>Treatment goal not achieved Add immunosuppressive therapies → THYMECTOMY (AChR+ 18-50y, Ab-)</p> <p>Step 2: Immunosuppressive treatment</p> <p>CORTICOSTEROIDS (Add NSIST) AZATHIOPRINE OR MYCOPHENOLATE MOFETIL → TACROLIMUS OR CYCLOSPORINE</p> <p>Treatment goal achieved: Taper pyridostigmine and/or corticosteroids</p> <p>Treatment goal not achieved Refer to NMRC for step 3*</p> <p>Step 3: Advanced treatment</p> <p>(AChR+) • FcRn INHIBITORS (e.g. efgartigimod) • COMPLEMENT C5 INHIBITORS (e.g. eculizumab)</p> <p>(AChR+, LRP4+, Ab-) • B-CELL DEPLETION THERAPIES (e.g. rituximab)</p> <p>Ryc. 1 Leczenie dorosłych pacjentów z uogólnioną postacią miastonii (AChR-Ab+, LRP4+ oraz seroujemnych). Na rycinie wskazano rytuksymab jako możliwe leczenie AChR+, jednak nie opisano go w zaleceniach [przypis analityka].</p> <p><i>Nie wskazano siły zaleceń ani jakości dowodów.</i></p>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano jedną opinię ekspertki klinicznej oraz opinię organizacji pacjenckiej „Gioconda”, które przedstawiono w tabeli poniżej. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

W swojej opinii prof. Agnieszka Słowik wskazała, że aktualnie stosowanymi technologiami w gMG są sterydy i immunosupresja niesterydowa.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert		Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Słowik Konsultantka Krajowa w dziedzinie neurologii
Stosowane technologie medyczne we wnioskowanym wskazaniu	Aktualnie	„sterydy – 90% immunosupresja niesterydowa – 100%”
	W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	„sterydy – 80% immunosupresja niesterydowa – 90%”
Technologia najtańsza		sterydy
Technologia najskuteczniejsza		immunosupresja niesterydowa
Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne		Nicolle M, Annane D, Meisel A, et al. P.053 Concomitant corticosteroid use in ravulizumab-treated adults with anti-AChR antibody-positive gMG: results from the CHAMPION MG open-label extension. Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques. 2024;51(s1):S30-S30. doi:10.1017/cjn.2024.160 szacunki własne
W jakim miejscu schematu terapeutycznego leczenia miastonii znajdowałaby się oceniana technologia w warunkach polskich?		
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?		„Przewlekłe stosowana immunosupresja steroidowa wiąże się z ciężkimi powikłaniami tj., cukrzycą, nadciśnieniem, osteoporozą i złamaniami kości, nadwagą, jaskrą/zacmą, depresją; z kolei immunosupresja niesteroidowa może powodować: (AZA) hepatotoksyczność, zapalenie trzustki, supresję szpiku i ryzyko infekcji oportunistycznych, (MMF) zaburzenia składowych krwi, ryzyko infekcji w PML; (RTX) off-label we wskazaniu MG, skuteczność głównie w MUSK+, ryzyko infekcji oportunistycznych, reaktywacji wirusowej, włączając PML, zaburzenia rytmu serca, z kolei terapie ratunkowe jak IVIg czy PLEX również niosą ze sobą ryzyko powikłań plus są kosztowne dla systemu ochrony zdrowia i wymagają hospitalizacji. Odpowiedź na standardowe leczenie może być niezadowolająca dla grupy pacjentów i znacząco ograniczać ich funkcjonowanie, wpływając na produktywność i koszty ponoszone przez ich opiekunów. Efgartigimod alfa jest terapią, na którą odpowiedź jest zróżnicowana i ograniczona w czasie, część pacjentów będzie potrzebowała innej opcji leczenia.”
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?		„Dostęp do szerokiego wachlarza terapii innowacyjnych (skrócenie i uproszczenie ścieżki terapeutycznej do terapii innowacyjnych); pacjenci zgłaszają trudności w otrzymaniu prawidłowej diagnozy, długim oczekiwaniu na dostęp do specjalisty chorób nerwowo-mięśniowych, brak edukacji w zakresie miastonii wśród ratowników medycznych, trudności w dostępie do rehabilitacji, świadczeń rentowych.”
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?		„Technologia powinna być dostępna tylko dla pacjentów seropozytywnych AChR+, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego. Brak ryzyka innych nadużyć.”

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Słowik Konsultantka Krajowa w dziedzinie neurologii
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	„Poza pacjentami spełniającymi kryteria włączenia do PL, pacjenci AChR+ z wysoką aktywnością choroby, tj. a) u pacjentów w pierwszym roku po zachorowaniu utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA≥IIb) pomimo wcześniejszego leczenia objawowego i immunosupresyjnego, b) utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA≥IIa) i ciężkie zaostrzenie/przełom miasteniczny w ciągu poprzedniego roku pomimo wcześniejszego leczenia objawowego i immunosupresyjnego, c) utrzymujące się objawy istotnie utrudniające codzienne funkcjonowanie (MGFA≥IIa) przez co najmniej 2 lata, pomimo odpowiedniego leczenia objawowego i immunosupresyjnego.”
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii?	„Pacjenci z przeciwciałami anti-MuSK, anti-LRP4, seronegatywni”
Obecnie w proponowanym programie lekowym	„Tak. Zasadnym wydaje się dążenie do ujednoczenia kryteriów kwalifikacji dla terapii innowacyjnych + pozostawienie wyboru lekarzowi.”

Tabela 8. Opinia przedstawiciela organizacji pacjenckiej.

Ekspert	Renata Machaczek Przedstawicielka Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Miastenię Gravis „Gioconda”
Proszę określić najbardziej dotkliwe objawy u dorosłych pacjentów z uogólnioną postacią miastenii z punktu widzenia chorego.	<p>„Miastenia ma bardzo zróżnicowany przebieg i zmienne objawy. U każdego z nas, miasteników może przebiegać w inny sposób i trudno przewidzieć, w jakim kierunku się rozwinie. Nasz stan może zmienić się nie tylko z miesiąca na miesiąc czy z dnia na dzień, ale wręcz z godziny na godzinę. Ta nieprzewidywalność powoduje, że trudno nam cokolwiek zaplanować. Prognozykiem nie jest również doświadczenie choroby przez innych – nie ma dwóch miasteników identycznie chorujących, tak jak nie ma dwóch identycznych płatków śniegu – dlatego miastenia nazywana jest chorobą płatka śniegu.</p> <p>Niestety, część z nas doświadcza bardzo ciężkiego przebiegu miastenii. Jak pokazał niedawno wydany raport „Liczymy się z miastenią”, aż co 5 pacjent z powodu zaostrzenia choroby wymaga leczenia w szpitalu. Do zaostrzenia nie trzeba wiele: wystarczy infekcja, stres albo nadmierny wysiłek. Część z tych hospitalizacji kończy się na OIOMie. Takim stanem zagrażającym życiu jest przełom miasteniczny, czyli niewydolność oddechowca wymagająca intubacji, użycia respiratora i podania tzw. terapii ratunkowych. Opis ten nie oddaje tego, co czuje duszący się człowiek, jak bardzo cierpi!</p> <p>Codziennosc jest dla miastenika trudna o tyle, że wyzwaniem są proste, banalne dla zdrowego człowieka czynności – problemem może być wstanie z łóżka, pójście do toalety, umycie zębów, przygotowanie posiłku, ubranie się czy utrzymanie w ręku szklanki, która dla nas waży tonę. Ogromne trudności sprawia prowadzenie auta czy wchodzenie po schodach. Do tego dochodzi przewlekły ból, który odbiera nam siły, witalność i chęć do czegokolwiek.</p> <p>Sama od 25 lat zmagam się z chorobą. Najpierw pojawiły się u mnie problemy z podwójnym widzeniem – musiałam przejść skomplikowany zabieg, który miał skorygować problem. Jak się okazało, nie przyniósł żadnego efektu – zabieg był zbędny, bo spowodowany błędną diagnozą. Ale nawet właściwe leczenie, które rozpoczęłam po rozpoznaniu miastenii, nie pozwala trzymać tej choroby w ryzach. Mój stan z każdym rokiem pogarsza się. Musiałam zrezygnować z pracy i innych aktywności. W tej chwili mam problemy z mówieniem, przelykaniem (praktycznie przestałam jeść stałe pokarmy i w ostatnich miesiącach bardzo schudłam), z poruszaniem się...</p> <p>Nie jestem jedyna. Zaburzenia połykania u miasteników mogą spowodować zwiększone ryzyko zadławienia się podczas picia czy jedzenia, a pokarm, który zatrzymuje się w krtani powoduje ogromny ból. Biorąc pod uwagę ten i inne wymienione wcześniej problemy, często czujemy się więźniami naszych ciał. Wielu z nas skazanych jest na pomoc drugiej osoby, najczęściej małżonka, rodzica, dorosłego dziecka. 1 na 3 chorych potrzebuje pomocy opiekuna, który musi częściowo albo całkowicie zrezygnować z pracy zawodowej.</p> <p>Większość pacjentów z miastenią przyznaje, że choroba pogarsza jakość ich życia. Wielu z nas cierpi z powodu depresji i zaburzeń lękowych. Jesteśmy pod opieką psychiatrów i psychologów, ze wsparcia najczęściej korzystamy za własne pieniądze, bo „państwo” trudno się do nich dostać. Te i inne wydatki związane z chorobą prowadzą do ubożenia nas i naszych rodzin. Bo wielu pacjentów z miastenią utrzymuje się z rent – nawet co drugi rezygnuje z pracy zawodowej. Jakby tego było mało, często musimy się zmagać z ogromnym brakiem zrozumienia naszej choroby przez społeczeństwo, kolegów i koleżanki z pracy, sąsiadów, a nawet bliskich. Przekleństwem miasteników jest to, że wielu</p>

Ekspert	<p style="text-align: center;">Renata Machaczek</p> <p style="text-align: center;">Przedstawicielka Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Miastenię Gravis „Gioconda”</p>
	<p>z nas – poza okresami zaostrzeń – nie wygląda na osoby chore. Dlatego jesteśmy posądżani o symulowanie objawów czy wręcz zwykłe lenistwo...”</p>
<p>Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?</p>	<p>Aktualnie w leczeniu miastonii mamy do dyspozycji doustne leki objawowe, leki immunosupresyjne, operację usunięcia grasicy i leczenie ratunkowe (podanie immunoglobulin lub plazmaferezy, wymianę osocza) w przypadku zagrażającego życiu przełomu miastenicznego.</p> <p>Teoretycznie wydaje się, że jest nas czym leczyć. W praktyce sytuacja nie jest najlepsza.</p> <p>Po pierwsze dlatego, że dla części pacjentów (szacuje się, że około 15%) dostępne metody leczenia, tzw. terapia standardowa, nie są wystarczające. Innymi słowy, bierzemy leki, a objawy choroby wciąż się utrzymują. Przykładem takiego pacjenta jestem ja. Żyję z miastenią już 25 lat. Z początku wystarczały mi leki objawowe, potem musiałam zacząć zażywać immunosupresanty. Przeszłam też zabieg usunięcia grasicy. Nie mówiąc o licznych pobytach w szpitalu. A mój stan? Do dziś pamiętam, jak w okresie zaostrzeń moja niepełnoletnia córka pomagała mi się ubrać i robiła śniadanie. Miałam leczenie, a były dni, kiedy bez pomocy nie mogłam podnieść się z łóżka. Niestety, problem najczęściej dotyka młodych kobiet, bo jak słyszymy to właśnie w ich przypadku przebieg miastonii jest najcięższy.</p> <p>Po drugie przyjmowanie sterydów przez długi czas (a miastenia jest chorobą przewlekłą) wyniszcza organizm i skutkuje wieloma poważnymi działaniami niepożądanymi. To m.in. cukrzyca, nadciśnienie, osteoporoza, liczne złamania, zaćma i jaskra, polekowe uszkodzenie wątroby. Wielu z nas wskutek leczenia miastonii zostanie osobami niepełnosprawnymi! To paradoks, który chcielibyśmy, aby jak najszybciej odszedł do lamusa. Mało tego, sterydoterapia powoduje nadmierne tycie, co jeszcze bardziej pogarsza naszą samoakceptację i znacznie obniża komfort życia.</p> <p>Dlatego z tak wielką nadzieją my, pacjenci z miastenią czekamy na dostęp do innowacyjnych terapii, które – jak słyszymy od naszych lekarzy – nie tylko są bardzo skuteczne w kontrolowaniu objawów choroby, ale również nie mają tylu działań niepożądanych. Z jednej strony, bardzo ucieszyła nas wiadomość, że na kwietniowej liście refundacyjnej pojawił się wreszcie pierwszy innowacyjny lek. Z drugiej strony jesteśmy rozżaleni, że jest on dostępny dla bardzo wąskiej grupy miasteników.</p> <p>Problemem jest również realizacja programu lekowego. Z sygnałów, które nasze stowarzyszenie otrzymuje od pacjentów z różnych części Polski wynika, że realnie program jeszcze nie ruszył. A to oznacza, że pacjenci dla których to leczenie jest często szansą na powrót do normalności, wciąż niepotrzebnie cierpią.</p>
<p>Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?</p>	<p>„Bez wątplenia widzimy potrzebę udostępniania pacjentom z miastenią w Polsce leku jakim jest rawulizumab. Dane kliniczne, do których mamy dostęp, wskazują, że ma on szybsze efekty działania – widoczne wręcz z dnia na dzień. Pozwala też na trwałą poprawę stanu chorego, co w przypadku tak zmiennej i nieprzewidywanej choroby jaką jest miastenia, ma wielkie znaczenie! Umożliwia wreszcie nam pacjentom odzyskać kontrolę nad własnym ciałem i życiem, cokolwiek zaplanować, np. wyjazd wakacyjny z rodziną bez strachu, że trzeba będzie w ostatnim momencie wszystko odwoływać. Co również ważne – jak mówią nam lekarze – rawulizumab pozwala istotnie zmniejszyć dawkę, a nawet odejść od sterydów, których długotrwałe przyjmowanie niszczy organizm i może prowadzić do niepełnosprawności.</p> <p>Ciężko doświadczonych pacjentów z miastenią, u których standardowe leczenie nie działa, jest więcej. Dlatego bardzo pragniemy udostępnienia polskim miastenikom wszystkich możliwych innowacyjnych terapii. Jak już bowiem wspominałam wcześniej, każdy z nas choruje inaczej, w związku z tym indywidualny dobór leczenia przez lekarza w porozumieniu z pacjentem jest tym, do czego powinniśmy zmierzać.</p> <p>Wiemy, że w Europie zarejestrowanych jest aktualnie 5 innowacyjnych terapii w leczeniu miastonii. Nie rozumiemy dlaczego my, pacjenci w Polsce mamy dostęp wyłącznie do jednego z nich. Mamy nadzieję, że możliwie szybko to się zmieni. I dzięki temu wielu chorych będzie mogło wrócić do normalności, do pracy zawodowej, aktywności społecznej i życia rodzinnego.</p> <p>Czego jeszcze brakuje? Dostęp do neurologów, którzy są dla nas, miasteników lekarzami „numer 1”. Aktualnie bardzo trudno się do nich dostać – a nasza choroba nie pozwala na kilkumiesięczne czekanie w kolejce. Wielu z nas jest zmuszonych do korzystania z prywatnych konsultacji neurologa, co bardzo obciąża domowe budżety.</p> <p>Ogromnym problemem jest również brak wiedzy o miastonii wśród lekarzy różnych specjalizacji, m.in. internistów, neurologów, okulistów czy psychiatrów. Nie znają oni objawów choroby, co skazuje nas, pacjentów na odyseję diagnostyczną, nieskuteczne terapie, a przede wszystkim życie w ciągłym bólu i strachu. Ale nawet zdiagnozowani miastenicy mają szereg problemów z opieką medyczną – często spotykają się z niewiedzą wśród lekarzy na SORach, w jaki sposób powinni być leczeni. Dlatego widzimy dużą potrzebę edukacji medyków na temat objawów miastonii i sposobów jej terapii, w szczególności w sytuacji zagrożenia przełomem miastenicznym.</p> <p>Bardzo potrzebujemy również stałej opieki psychologicznej i nierzadko psychiatrycznej. Strach przed postępowaniem choroby, nieskuteczne leczenie, wykluczenie społeczne, poczucie niezrozumienia sprawiają, że aż połowa miasteników odczuwa zaburzenia lękowe, niepokój i obniżenie nastrojów. Ta kwestia również wymaga wsparcia systemowego.”</p>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 44/2024 obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są inhibitory acetylocholinesterazy, niesteroidowe leki immunosupresyjne, leki ratunkowe i leki biologiczne.

W ramach wykazu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem refundowane są:

- Inhibitory acetylocholinesterazy: bromek pirydostygminy
- Glikokortykosteroidy: prednizolon i prednizon
- Niesteroidowe leki immunosupresyjne:
 - azatiopryna
 - takrolimus
 - metotreksat
 - cyklosporyna
 - cyklofosfamid
 - mykofenolan mofetylu

W ramach programu lekowego B.67:


- Leki ratunkowe:
 - Immunoglobulina ludzka podawana dożylnie (IVIg)

W ramach programu lekowego B.157

- Leki biologiczne
 - efgartigimod alfa
 - rytuksymab
- W ramach hospitalizacji:
 - Leczenie wymianą osocza – plazmafereza (PE/PP).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Terapia standardowa, standard of care (SoC)	„(...) dla analizowanej populacji (dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholino spełniających kryteria proponowanego programu lekowego) jest zastosowanie (kontynuowanie) terapii standardowej (ang. standard of care, SoC) w ramach, której stosuje się: inhibitory acetylocholinesterazy (bromek pirydostygminy), GKS (prednizon lub prednizolon), niesteroidowe terapie immunosupresyjne (np. azatiopryna, takrolimus, cyklofosfamid, cyklosporyna, metotreksat mykofenolan mofetylu lub rytuksymab) oraz w przypadku pogorszenia leki ratunkowe (immunoglobuliny dożylnie, wymiana osocza).”	Wybór zasadny na dzień złożenia wniosku. 

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Efgartigimod alfa (EFG)		Wybór zasadny na dzień złożenia uzupełnienia.

Wnioskodawca nie uwzględnił rytuksymabu jako komparatora, uzasadniając to tym iż, stanowi jeden z immunosupresyjnych leków wchodzących w skład terapii standardowej

Należy zaznaczyć, że odnalezione wytyczne kliniczne istotnie inaczej pozycjonują RTX niż RAW oraz EFG, ponadto substancje czynna klasyfikowane są jako dwie różne grupy – RAW oraz EFG jako leczenie biologiczne, RTX jako leczenie immunosupresyjne. Warto również zauważyć, że RTX jest stosowany off-label w ocenianym wskazaniu. Z uwagi na to, że substancje EFG oraz RTX refundowane są w PL B.157 od 1 kwietnia 2024 r. nie jest możliwa do określenia aktualna praktyka w oparciu o dane płatnika publicznego. Ankietowana ekspertka kliniczna wskazała, iż, aktualnie stosowanymi technologiami w gMG są sterydy i immunosupresja niesterydowa, nie wskazała wprost RTX oraz EFG jako technologii alternatywnych.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedłożonej przez wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania rawulizumabu jako terapii dodatkowej do standardowego leczenia (RAW+SoC) w porównaniu z placebo stosowanym łącznie z leczeniem standardowym (PLC+SoC) oraz efgartigimodem alfa podawanym jako leczenie uzupełniające do standardowej terapii (EFG+SoC) w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (ang. generalized myasthenia gravis, gMG), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholino (ang. anti-acetylcholine receptor, AChR) spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego.

Kryteria selekcji badań dla rawulizumabu przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowy opis metodyki przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 1 AKL wnioskodawcy.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla rawulizumabu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>Dorośli pacjenci (≥18 lat) z rozpoznaną miastenią uogólnioną seropozytywną na podstawie dodatniego wyniku testu na obecność przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholino (AChR)</p> <p>W przypadku braku badań oceniających efektywność stosowania rawulizumabu w analizowanej populacji pacjentów, włączane będą również doniesienia naukowe dla populacji szerszej niż wnioskowana.</p>	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia.	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Interwencja	<p>Produkt leczniczy Ultomiris (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji): rawulizumab jako terapia dodatkowa do standardowego leczenia (RAW+SoC); schemat dawkowania oraz sposób podawania leku zgodny z ChPL.</p> <p>Podanie dawki nasycającej drogą infuzji dożylną, a następnie podawanie tą samą drogą dawek podtrzymujących (schemat dawkowania określony w oparciu o masę ciała pacjenta).</p>	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia.	-
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> - Terapia standardowa (i/lub podawanie placebo (komparator główny), - Efgartigimod alfa (komparator dodatkowy). 	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia.	-
Punkty końcowe	<p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ocena czynności dnia codziennego w miastonii w skali Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL), - Ocena nasilenia klinicznych objawów miastonii w skali Quantitative Myasthenia Gravis (QMG), - Odpowiedź kliniczna wg MG-ADL, QMG: <ul style="list-style-type: none"> o Odsetek pacjentów z poprawą o ≥ 3 pkt. wg MG-ADL, o Odsetek pacjentów z poprawą o ≥ 5 pkt. wg QMG. - Odpowiedź na leczenie wg MG-ADL, QMG, - Ocena jakości życia (wg MG-QoL-15r, Neuro-QoL-Fatigue, EQ-5D-5L), - Pogorszenie stanu klinicznego (ang. clinical deterioration), - Zastosowanie leczenia towarzyszącego (ratunkowego, immunosupresyjnego). <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zgony; - Utraty pacjentów z badania/leczenia; - Zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie, poważne, związane z leczeniem, prowadzące do przerwania leczenia); - Zdarzenia niepożądane wg CTCAE; - Inne kategorie zdarzeń niepożądanych raportowane w badaniach. 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.	-
Typ badań	Badania eksperymentalne z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności, czyli randomizowane badania kontrolowane (RCT).	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia.	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> – Publikacje w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym); – Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej. Analiza główna: w przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) nie zawierające dodatkowych/istotnych danych zostaną wykluczone z analizy, a doniesienia konferencyjne zawierające dodatkowe/istotne wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy; w ramach analiz dodatkowych (poszerzona ocena bezpieczeństwa, efektywność praktyczna) w uzasadnionych przypadkach (dodatkowe dane do publikacji pełnotekstowej) możliwe jest uwzględnienie badań w postaci abstraktu lub posteru konferencyjnego. 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania baz Medline, Cochrane Library, EMBASE oraz rejestrów badań klinicznych (<http://www.clinicaltrials.gov>, <http://www.clinicaltrialsregister.eu>). Dla RAW jako datę ostatniego wyszukiwania podano 29.04.2024 r. w bazach elektronicznych oraz 27.05.2024 r. w rejestrach badań medycznych, dla EFG data ostatniego wyszukiwania to 12.06.2024 r.

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa przeszukano (data ostatniego wyszukiwania: 03.06.2024 r.) również strony internetowe EMA (European Medicines Agency), FDA (Food and Drug Administration), URPLiWM (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), MHRA (Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia) oraz WHO Uppsala Monitoring Centre.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo dla ocenianej interwencji i populacji docelowej w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków w co najmniej 3 bazach publikacji medycznych).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualizacyjne w dniu 16.07.2024 r. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono nowych publikacji, które spełniałyby kryteria włączenia do raportu.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono dwa pierwotne badania z randomizacją:

- CHAMPION MG, w którym bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną rawulizumabu jako terapii dodatkowej do standardowego leczenia (RAW+SoC) względem placebo podawanym łącznie z terapią standardową (PLC+SoC) w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholinoi,
- ADAPT, w którym bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną efgartigimodu jako terapii dodatkowej do leczenia standardowego (EFG+SoC) względem placebo podawanym łącznie z terapią standardową (PLC+SoC) w populacji dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią.

Badanie ADAPT posłużyło do przeprowadzania analizy pośredniej z wykorzystaniem metody MAIC tj. z dopasowaniem populacji wyjściowych (ang. matching-adjusted treatments comparisons). Wyniki zostały przedstawione w postaci [redacted] oraz wyników opublikowanych w postaci materiałów konferencyjnych Meuth 2023.

W ramach długoterminowej oceny skuteczności uwzględniono jednoramienne badanie CHAMPION OLE (ang. open-label extension, OLE) oceniające długoterminową (do 4 lat) efektywność kliniczną RAW+SoC u dorosłych pacjentów z gMG oraz AChR-Ab+, którzy ukończyli 26-tygodniowe leczenie w randomizowanym badaniu III fazy CHAMPION MG.

Dodatkowo do AKL wnioskodawcy włączono także 3 przeglądy systematyczne z metaanalizą sieciową:

- Sacca 2023a oceniający skuteczność kliniczną innowacyjnych terapii stosowanych w leczeniu miastenii w oparciu o badania RCT kontrolowane placebo,
- Chen 2023 oceniający skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo innowacyjnych terapii (przeciwciał monoklonalnych) stosowanych w leczeniu miastenii uogólnionej (gMG),
- Ma 2024 oceniający skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo terapii celowanych stosowanych w leczeniu miastenii uogólnionej (gMG).

W ramach dodatkowej analizy efektywności praktycznej³ przedstawiono 2 publikacje:

- abstrakt konferencyjny Anderson 2023 dot. trwającego, jednośrodkowego badania kohortowego oceniającego zastosowanie nowych terapii w MG tj. RAW oraz EFG – aktualnie wyniki dot. skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa nie są dostępne,
- opis przypadku Konen 2024 dot. skuteczności RAW u pacjentki z ciężkim przełomem miastenicznym, opornym terapię standardowe, w tym IVIg, immunoadsorcję i rytuksymab. Pacjentka otrzymała wlew rawulizumabu w dawce 3000 mg. Lek był skuteczny i dobrze tolerowany oraz nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych (szczegóły: AKL wnioskodawcy rozdz. 6, nie przedstawiono szczegółowych wyników w niniejszej AWA).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę badania CHAMPION MG oraz ADAPT.

W toku oceny heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej badań włączonych do analizy zidentyfikowano m.in., iż (szczegóły: Uzupelnienie wnioskodawcy: rozdz. 1.1):

- Analizowane próby kliniczne nie są w homogenne pod względem analizowanej populacji w zakresie statusu AChR-Ab oraz wyjściowych wartości MG-ADL. Ponadto, w badaniu ADAPT po stronie EFG włączono pacjentów, którzy byli: młodsi, z wyższym odsetkiem pacjentów płci żeńskiej oraz wyższym odsetkiem pacjentów klasy III wg MGFA, większą wyjściową liczbą punktów w skali QMG, częściej stosujących w okresie wyjściowym GKS oraz rzadziej przyjmujących NS IST, w porównaniu do pacjentów stosujących rawulizumab w badaniu CHAMPION MG.
- Występują rozbieżności w zakresie raportowanych punktów końcowych (zarówno ich definicji, jak i raportowanych dla nich okresów obserwacji). Jednym z głównych ograniczeń jest fakt, iż pierwszorzędowy punkt końcowy badania CHAMPION MG zdefiniowany został jako zmiana łącznej punktacji w skali MG-ADL od wizyty początkowej i oceniony jest po 26 tyg., natomiast w przypadku badania ADAPT w ramach pierwszorzędowego punktu końcowego oceniono odsetek pacjentów z odpowiedzią MG-ADL (poprawa o ≥ 2 pkt.) w pierwszym cyklu leczenia tj. w 10 tyg. analizy.
- Występują różnice w zakresie możliwości stosowania leczenia ratunkowego, ich zastosowanie było dozwolone w badaniu CHAMPION MG, natomiast zabronione w badaniu ADAPT.

Z uwagi na powyższe przeprowadzono porównanie pośrednie MAIC z dostosowywaniem względem różnic w charakterystykach wyjściowych pacjentów, z uwzględnieniem populacji z AChR-Ab+. Należy przy tym zaznaczyć, że zastosowanie porównania nie pozwala na uwzględnienie wszystkich zaobserwowanych różnic w tym różnic w zakresie raportowanych punktów końcowych.

³ W przypadku efektywności praktycznej rawulizumabu jako terapii dodatkowej do standardowego leczenia (RAW+SoC) przyjęto inne kryteria włączenia niż w analizie głównej i uwzględniano dane z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – retrospektywne/prospektywne badania obserwacyjne IV fazy, opisy przypadków, opisy serii przypadków (jeśli są dostępne).

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 11.3 AKL wnioskodawcy oraz w rozdziale 1.1 Uzupełnienie wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 2 oraz 6 AKL wnioskodawcy.

Tabela 11. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>CHAMPION MG</p> <p>(Vu 2022, Vu 2023, Howard 2024)*</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Alexion Pharmaceuticals, Inc.</p>	<p><u>Typ badania:</u> Wieloośrodkowe (85 ośrodków w 13 krajach), prospektywne badanie III fazy z randomizacją (RCT), w układzie grup równoległych, podwójnie zaślepienie</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <p>Długość badania RCT: 26 tyg., RAW podawany do 4 lat w fazie przedłużonej (CHAMPION OLE)</p> <p><u>Hipoteza typu superiority (wyższości)</u></p> <p><u>Interwencja badana:</u></p> <p>RAW w postaci infuzji dożylniej (IV): dawka nasycająca (dzień 1), a następnie dawka podtrzymująca (dzień 15). Dawki podtrzymujące (3000, 3300 lub 3600 mg) podawane co 8 tygodni, rozpoczynając po 2 tygodniach od podania dawki nasycającej (2400 mg, 2700 mg lub 3000 mg) w oparciu o masę ciała pacjenta.</p> <p>SoC: pacjenci poddawani terapii immunosupresyjnej (kortykosteroidy, azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna, metotreksat, mykofenolan mofetylu lub takrolimus) lub przyjmujące inhibitory acetylocholinoesterazy mogli kontynuować leczenie przez cały czas trwania badania.</p> <p>Leczenie ratunkowe: dozwolone zastosowanie leków ratunkowych, w tym: wysokich dawek kortykosteroidu, wymiana osocza/plazmaferesa lub IVIg, w przypadku pogorszenia klinicznego.</p>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Pacjenci ≥ 18 lat ze zdiagnozowaną miastenią (≥ 6 miesięcy przed skryningiem), dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał AChR i masą ciała ≥ 40 kg; – Klasa II do IV wg klasyfikacji kliniczna wg skali MGFA; – Wynik MG-ADL ≥ 6 punktów podczas badania przesiewowego oraz 1. dnia; – Rozpoznanie poparte badaniem: w kierunku nieprawidłowych wyników badania transmisji nerwowo-mięśniowej w wywiadzie lub pozytywny wynik testu antycholinesterazowego w wywiadzie (np. test z chlorkiem edrofonium), lub pacjent wykazał poprawę w zakresie objawów MG podczas przyjmowania doustnych inhibitorów cholinesterazy według oceny lekarza prowadzącego; – Pacjenci mogli kontynuować terapię immunosupresyjną (kortykosteroidy, azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna, metotreksat, mykofenolan mofetylu lub takrolimus) lub inhibitorami acetylocholinoesterazy, pod warunkiem utrzymania stabilnej dawki przed datą wizyty przesiewowej; – Szczepienie przeciwko zakażeniom meningokokowym w ciągu 3 lat przed lub w momencie rozpoczęciem leczenia; – Masa ciała 40 kg lub więcej w czasie badania przesiewowego. <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>RAW+SoC: 86 PLC+SoC: 89</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> 7 (8,1%) w grupie rawulizumabu vs 6 (6,7%) w grupie placebo.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>Ocena czynności dnia codziennego w miastonii wg skali MG-ADL wyrażona jako średnia zmiana łącznej punktacji w skali MG-ADL od wizyty początkowej do 26. tygodnia.</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <p>Skuteczność</p> <ul style="list-style-type: none"> – Ocena nasilenia klinicznych objawów miastonii wg QMG wyrażona jako średnia – zmiana łącznej punktacji w skali QMG od wizyty początkowej do 26. tygodnia.; – Odpowiedź kliniczna wg MG-ADL (poprawa o ≥ 3 pkt.); – Odpowiedź kliniczna wg QMG (poprawa o ≥ 5 pkt.); – Odpowiedź na leczenie wg MG-ADL (poprawa o: ≥ 2 pkt., ≥ 4 pkt., ≥ 5 pkt. oraz ≥ 6 pkt.); – Odpowiedź na leczenie wg MG-ADL (≥ 3 pkt., ≥ 4 pkt., ≥ 6 pkt., ≥ 7 pkt. oraz ≥ 8 pkt. odpowiedź); – Ocena jakości życia w miastonii (MG-QoL-15r); – Ocena objawów neurologicznych (ang. <i>Neuro-QoL-Fatigue</i>); <p>Bezpieczeństwo</p> <ul style="list-style-type: none"> – Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>, AEs): ogółem, związane z leczeniem, prowadzące do przerwania leczenia; – Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>, SAEs): ogółem, związane z leczeniem, poszczególne SAEs (w tym zgony); – Zdarzenia niepożądane wg stopnia NCI CTAE; – Poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u $\geq 5\%$ pacjentów; – Poszczególne zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia (TEAE); – Utrata pacjentów z badania; – Hospitalizacja związana z miastenią oraz niezwiązana z miastenią.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>ADAPT (Howard 2021,, Sacca 2023b, Dewilde 2023, Brill 2024)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Argenx</p>	<p><u>Typ badania</u> Wieloośrodkowe (56 ośrodków) prospektywne badanie III fazy z randomizacją (RCT), w układzie grup równoległych, podwójnie zaślepienie</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Długość badania RCT: 26 tyg. (główny punkt końcowy oceniany podczas 1. cyklu; 10. tyg.). EFG podawany do 3 lat w fazie przedłużonej (ADAPT+)</p> <p><u>Hipoteza typu superiority (wyższości)</u></p> <p><u>Interwencja badana:</u> EFG w postaci infuzji dożylniej (IV): w dawce 10 mg/kg (i.v.) raz w tyg. przez 4 tyg. (1 cykl=4 infuzje). Po każdym cyklu następował okres ≥ 5 tyg. obserwacji. Kolejne cykle mogły się rozpocząć nie wcześniej niż 8 tyg. od rozpoczęcia poprzedniego cyklu, max trzy 8-tygodniowe cykle.</p> <p>SoC: kontynuowanie przyjmowania stałych dawek leków stosowanych w terapii MG, w tym inhibitorów acetylocholinesterazy, steroidowego lub niesteroidowego leczenia immunosupresyjnego (NSIST), w terapii skojarzonej lub monoterapii (z uwzględnieniem NSIST, ale bez ograniczenia do azatiopryny, metotreksatu, cyklosporyny, takrolimusu, mykofenolanu mofetylu i cyklofosfamid).</p> <p>Leczenie ratunkowe: zabronione – wyłączenie z badania</p>	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Pacjenci ≥ 18 lat z uogólnioną miastenią bez względu na status przeciwciał AChR (AChR-Ab-dodatni oraz AChR-Ab-ujemni); – Klasa II do IV wg klasyfikacji kliniczna wg skali MGFA; – Wynik w skali MG-ADL ≥ 5 pkt. (z $>50\%$ wyniku MG-ADL z powodu objawów innych niż oczne); – Rozpoznanie poparte wywiadem w kierunku nieprawidłowych testów przekazywania nerwowo-mięśniowego, dodatnim wynikiem testu z chlorkiem edrofonium lub poprawą po zastosowaniu inhibitorów acetylocholinesterazy; – Pacjenci musieli otrzymywać stałą dawkę co najmniej jednego leczenia uogólnionej miastonii (tj. inhibitory acetylocholinesterazy, kortykosteroidy lub NSIST) przed badaniem przesiewowym i przez cały czas trwania badania. <p><u>Liczba pacjentów</u> EFG+SoC: 84 PLC+SoC: 83</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> Ogółem w badaniu leczenie przerwano u: 5/84 (6%) w grupie efgartigimodu alfa vs 10/83 (12%) w grupie placebo.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> odsetek z odpowiedzią MG-ADL (poprawa o ≥ 2 pkt.) podczas pierwszego cyklu (C1) leczenia w populacji AChR-Ab+ (EFG: 65 pts. vs PLC: 64 pts.); w 10. tygodniu analizy.</p> <p><u>Pozostałe:</u> Skuteczność</p> <ul style="list-style-type: none"> – Średnia zmiana podczas C1 (do 10 tyg.) w skali MG-ADL, QMG, MGC – Odsetek pacjentów z poprawą wg QMG o ≥ 3 pkt.* podczas C1 w populacji AChR-Ab+ – Odsetek pacjentów z poprawą wg MG-ADL o ≥ 2 pkt. podczas C1 w całej populacji badania – Odsetek pacjentów z poprawą MG-ADL, QMG podczas C2 w populacji AChR-Ab+ – Odsetek czasu, w którym pacjenci wykazywali klinicznie istotną poprawę wyniku w skali MG-ADL w populacji AChR-Ab+, do 126. dnia – Zmiana jakości życia MG-QoL-15r podczas C1, EQ-5D-5L podczas C1, C2 <p><u>Bezpieczeństwo (populacja ogólna)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>, AEs): ogółem – Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>, SAEs): ogółem, prowadzące do przerwania leczenia; – Zakażenia, reakcje związane z infuzją – Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane; – Utrata pacjentów z leczenia; – Zgony

* W nawiasie przedstawiono publikacje pełnotekstowe, w AKL dodatkowo uwzględniono: raport EMA 2022, dane opublikowane na stronie clinicaltrials.gov dla NCT03920293

oraz doniesienia konferencyjne (dodatkowe dane w postaci abstraktów) tj. Brill 2023, Muppidi 2023.

W tabeli poniżej przedstawiono definicje wybranych punktów końcowych analizowanych w badaniu CHAMPION MG.

Tabela 12. Charakterystyka punktów końcowych analizowanych w badaniu (źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 11.3)

Punkt końcowy	Definicja
Ocena czynności dnia codziennego wg skali MG-ADL	<p>Punkt I-rzędowy: średnia zmiana łącznej punktacji w skali MG-ADL od wizyty początkowej do 26. tygodnia.</p> <p>Analizę wpływu miastonii na możliwość wykonywania przez pacjentów czynności dnia codziennego oceniono w skali MG-ADL z uwzględnieniem 8 obszarów funkcjonowania (mowa, przeżuwanie, połykanie, oddychanie, upośledzenie zdolności do mycia zębów i czesania włosów, niemożność samodzielnego wstania z krzesła, podwójne widzenie oraz opadające powieki).</p> <p>Zakres punktów w ramach każdej domeny wynosi od 0 do 3, gdzie wartość 0 oznacza prawidłowe funkcjonowanie, natomiast wartość 3 poważne trudności/lub niemożność wykonywaniu codziennych aktywności. Całkowita liczba punktów w niniejszej skali wynosi od 0 do 24 punktów. Im wyższe wyniki w skali MG-ADL tym poważniejsze objawy choroby.</p> <p>Redukcja liczby punktów w niniejszej skali oznacza poprawę stanu klinicznego pacjentów. Minimalna klinicznie istotna różnica (MID; minimal clinically important difference) w zakresie możliwości wykonywania czynności dnia codziennego przez pacjentów w skali MG-ADL wynosi 2 punkty.</p>
Odpowiedź na leczenie wg skali MG-ADL	<p>Autorzy badania CHAMPION MG analizowali częstość występowania odpowiedzi klinicznej, zdefiniowanej jako ≥ 3 punktowa poprawa w zakresie skali MG-ADL.</p> <p>Analizowano również inne kategorie odpowiedzi na leczenie tj. odsetki pacjentów, u których wystąpiła ≥ 2 pkt., ≥ 4 pkt., ≥ 5 pkt. oraz ≥ 6 pkt. poprawa stanu zdrowia pacjentów w zakresie możliwości wykonywania czynności dnia codziennego wg MG-ADL.</p>
Ocena nasilenia klinicznych objawów choroby QMG	<p>Punkt II-rzędowy: średnia zmiana łącznej punktacji w skali QMG od wizyty początkowej do 26. tygodnia.</p> <p>Analizowano nasilenie klinicznych objawów choroby w skali QMG ogółem (ang. Quantitative Myasthenia Gravis score) z uwzględnieniem 13 obszarów w obrębie oczu (2 pozycje), twarzy (1 pozycja), objawów opuszkowych (2 pozycje), motoryki dużej/całe ciało (6 pozycji), osiowej (1 pozycja) oraz funkcji oddechowych (1 pozycja).</p> <p>Ocena nasilenia objawów choroby uwzględniająca upośledzenie funkcji i struktur ciała przeprowadzana została przez lekarza.</p> <p>Nasilenie objawów klasyfikowano w zakresie od 0 do 3 punktów, gdzie 0 oznacza brak nasilenia (ang. none), natomiast 3 punkty- świadczą o poważnym nasileniu objawów choroby (ang. severe). Całkowity wynik w skali QMG wynosi od 0 do 39 punktów, wyższe wyniki wskazują na wyższe nasilenie objawów choroby. Minimalna klinicznie istotna różnica (MID; minimal clinically important difference) w skali QMG wynosi 3 punkty.</p>
Odpowiedź na leczenie w skali QMG	<p>Autorzy badania CHAMPION MG analizowali częstość występowania odpowiedzi klinicznej, zdefiniowanej jako ≥ 5 punktowa poprawa w zakresie skali QMG.</p> <p>Dodatkowo, analizowano również inne kategorie odpowiedzi na leczenie tj. odsetki pacjentów, u których wystąpiła ≥ 3 pkt., ≥ 4 pkt., ≥ 6 pkt., ≥ 7 pkt. oraz ≥ 8 pkt. poprawa stanu zdrowia wyrażona w postaci redukcji nasilenia klinicznych objawów choroby wg QMG.</p>
Ocena jakości życia w miastonii wg MG-QoL-15r	<p>Analizowano jakość życia pacjentów wg kwestionariusza MG-QoL 15r w oparciu o 15 domen (m.in. frustracja pacjentów w związku z chorobą, problemy ze wzrokiem (podwójne widzenie), możliwość jedzenia, aktywność społeczna, relacje rodzinne, ograniczenia w wykonywaniu pracy itp.) pozwalających wnioskować o wpływie terapii w przebiegu miastonii na jakość życia pacjentów.</p> <p>W ramach każdej z ocenianej domen możliwa była odpowiedź w zakresie od 0 do 3 pkt., gdzie wartość 0 oznacza brak wpływu (ang. not at all), 1 – nieznaczny wpływ (ang. somewhat), natomiast wartość 2 świadczy o bardzo dużym wpływie na jakość życia (ang. very much).</p> <p>Redukcja liczby punktów wg kwestionariusza MG-QoL-15r oznacza poprawę jakości życia.</p>
Ocena jakości życia w zakresie objawów neurologicznych Neuro-QoL-Fatigue	<p>Ocena wpływu różnych aspektów zmęczenia na jakość życia pacjentów w ramach 19 domen w ciągu poprzednich 7 dni. Zakres możliwych odpowiedzi w niniejszym kwestionariuszu zawiera się w zakresie od 1 do 5 pkt., gdzie 1 pkt. – oznacza „nigdy- brak wpływu” natomiast wartość 5 pkt. – „zawsze”. Łączna liczba punktów w niniejszej skali wynosi od 19 do 95 punktów.</p> <p>Wartość minimalnej klinicznie istotnej różnicy (MID; minimal clinically important difference) wg kwestionariusza Neuro-QoL-zmęczenie nie został zdefiniowany. Redukcja liczby punktów wg kwestionariusza oznacza poprawę jakości życia pacjentów.</p>

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości włączonych do przeglądu badań randomizowanych z wykorzystaniem kryteriów oceny ryzyka błędu systematycznego wg RoB2 (ang. Risk of Bias version 2), narzędzia przedstawionego w Cochrane Handbook (wersja 6.4). Ryzyko błędu systematycznego wg RoB2 w badaniach CHAMPION MG oraz ADAPT oceniono jako niskie, zatem badania charakteryzowały się wysoką wiarygodnością.

Wnioskodawca dokonał również oceny jakości przeglądu systematycznych z wykorzystaniem skali AMSTAR 2. Jakość przeglądów systematycznych Sacca 2023a, Ma 2024 w skali AMSTAR 2 oceniano jako krytycznie niską, natomiast w przypadku Chen 2023 oceniono jako umiarkowaną (AKL wnioskodawcy rozdz. 11.6.3).

Wyniki przeprowadzonej oceny jakości badań randomizowanych i wtórnych są zgodne z oceną analityków Agencji.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy

Nie przedstawiono.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

2. Odnotowano niewielkie rozbieżności pomiędzy AKL wnioskodawcy a raportem EMA 2022 w zakresie prezentowanych wartości p oraz OR dla odpowiedzi na leczenie wg MG-ADL (≥ 3 pkt., ≥ 4 pkt., ≥ 6 pkt., ≥ 7 pkt. oraz ≥ 8 pkt). Odnotowane różnice nie wpływają na wnioskowanie, ponadto przedstawione odsetki odpowiedzi na leczenie uzyskane w poszczególnych grupach były takie same.

Komentarz analityków Agencji:

3. W protokole badania CHAMPION MG odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako ≥ 3 punktową poprawę w zakresie skali MG-ADL. Według zaproponowanego projektu PL [REDACTED] Ponadto, zmiana o minimum 2 punkty w skali MG-ADL została wskazana przez prof. Agnieszkę Słowik jako minimalna różnica odczuwana przez chorego. Biorąc pod uwagę powyższe, definicja odpowiedzi w badaniu CHAMPION MG była bardziej konserwatywna niż przyjęta w PL oraz wskazana przez ekspertkę kliniczną, należy przy tym zaznaczyć, że w badaniu przedstawiono również odsetki pacjentów, u których odnotowana zmiana wyniosła ≥ 2 pkt., ≥ 4 pkt., ≥ 5 pkt. oraz ≥ 6 pkt.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 9, Uzupełnienie wnioskodawcy):

1. „**Nie zidentyfikowano wyników badań obserwacyjnych (postmarketingowych, obserwacyjnych, rejestrów) z zakresu efektywności praktycznej** (ang. *real world data*, RWD) dla rawulizumabu podawanego jako terapia dodatkowa do standardowego leczenia (RAV+SoC) we wnioskowanej populacji pacjentów. Brak badań RWD wynika z faktu, iż rawulizumab został zarejestrowany w leczeniu gMG w 2022 r. zarówno w USA], jak i w UE. Należy jednak zauważyć, iż aktualnie prowadzone jest prospektywne badanie obserwacyjne ALXN-MG-501 (NCT04202341), w którym oceniane jest leczenie inhibitorami C5 dopełniacza (rawulizumabem lub ekulizumabem) w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w populacji dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (N=500 pts.). Zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronie rejestru badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov⁴), aktualnie trwa proces rekrutacji pacjentów, a szacowana data zakończenia badania to grudzień 2029 roku. Ponadto, zidentyfikowano abstrakt konferencyjny *Anderson 2023* do kolejnego, również aktualnie trwającego, jednoośrodkowego (*University of Kansas Medical Center*) badania kohortowego oceniającego zastosowanie nowych terapii w MG: rawulizumabu oraz efgartigimodu w MG w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (m.in. ocenę efektów leczenia). Dodatkowo, opisano przypadek pacjentki (*Konen 2024*) z gMG AChR-Ab+ oraz ciężkim przełomem miastenicznym, opornym na wiele standardowych terapii, w tym IVIg, immunoadsorbpcję i rytuksymabm, u której zastosowanie terapii rawulizumabem przyniosło prawie całkowite ustąpienie objawów.”

⁴ <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04202341>

2. „**Autorzy analizy klinicznej podjęli decyzję o niewłączeniu do analizy publikacji dostępnych jedynie w formie doniesień konferencyjnych** (postery, abstrakty, plakaty itp.) jak również publikacji typu list, komentarz. Brak uwzględnienia wskazanych rodzajów publikacji wynika z faktu, że wartość dowodowa danych pochodzących m.in. z abstraktów konferencyjnych, posterów itd. jest z definicji niska i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych; ponadto niemożliwa jest do przeprowadzenia pełna ocena wiarygodności tego typu doniesień (często ze względu na brak wystarczających danych). Istotnym jest jednak fakt, że na etapie systematycznego wyszukiwania odnalezione abstrakty konferencyjne/ postery/ listy/ komentarze weryfikowano pod kątem identyfikacji nowych danych.”
3. „(...) Warto jednak podkreślić, że porównanie MAIC w dalszym ciągu zawiera istotne ograniczenia w zakresie wiarygodnego wnioskowania, ponieważ **nie uwzględnia**:
 - **Różnic pomiędzy badaniami**: porównanie MAIC uwzględnia (koryguje) tylko różnice w charakterystyce wyjściowej;
 - **Różnic w zakresie raportowanych punktów końcowych** zarówno w zakresie definicji, jak i raportowanych okresów obserwacji;
 - **Różnic dotyczących zastosowanych leków towarzyszących (SoC)** oraz możliwości zastosowania leków ratunkowych;
 - **Brak wyników dla dłuższego okresu leczenia w przypadku EFG** (brak danych po 26 tyg.); wyniki podawane dla poszczególnych cykli leczenia np. po pierwszym cyklu w 10. tyg.Powyższe różnice (heterogeniczności pomiędzy badaniami) w istotny sposób ograniczają wiarygodne wnioskowanie w zakresie porównywanych interwencji również w oparciu o analizę MAIC. (...)
- Wyniki przeprowadzonej analizy pośredniej MAIC porównującej rawulizumab względem efgartigimodu w zakresie poprawy czynności dnia codziennego w miastemii wg skali MG-ADL są różne w zależności od wybranych punktów czasowych analizy (okresów obserwacji). A zatem wiarygodne wnioskowanie w oparciu o przedstawioną powyżej analizę MAIC dla RAV+SoC vs EFG+SoC jest ograniczone. Powodem jest niestabilność efektu po stronie EFG+SoC oraz brak danych dla obserwacji po 26 tyg. (...)
4. „Warto również zauważyć, że wyniki oceny bezpieczeństwa uwzględnione w badaniu ADAPT po stronie EFG nie zostały przedstawione dla podgrupy z AChR-Ab+ uniemożliwiając porównanie z rawulizumabem.”

Komentarz analityków Agencji:

1. W ramach MAIC przedstawiono wyniki wyłącznie dla pierwszorzędnego punktu końcowego tj. średniej zmiany w skali MG-ADL. Należy zaznaczyć, że ocena czynności dnia codziennego w miastemii w skali MG-ADL stanowi punkt istotny klinicznie, jednak wskazane byłoby również przedstawienie porównania względem oceny nasilenia klinicznych objawów choroby QMG oraz oceny jakości życia w miastemii wg MG-QoL-15r. Warto przy tym zaznaczyć, że z uwagi na odnotowaną heterogeniczność, wnioskowanie analogicznie jak w przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego najprawdopodobniej byłoby ograniczone. Powyższe jest potwierdzone w wynikach włączonych metaanaliz sieciowych, mianowicie odnotowano rozbieżność wniosków płynących w zakresie względnej skuteczności RAW oraz EFG dla punktów końcowych MG-ADL oraz QMG – odnotowano większą skuteczność RAW względem EFG lub EFG nad RAW, w zależności od uwzględnionego punktu czasowego dla EFG. We wszystkich metaanalizach dla RAW uwzględniono wyniki uzyskane w 26 tygodniu. W toku wyszukiwania wnioskodawca odnalazł również porównanie pośrednie porównujące efgartigimod alfa względem rawulizumabu w populacji dorosłych pacjentów z gMG AChR-Ab+ (Steen 2024), które wykluczono z dalszej analizy, z uwagi na zidentyfikowane ograniczenia w zakresie metodyki. Przeprowadzone porównanie wykazało, że RAW jest istotnie statystycznie mniej skuteczny niż EFG w zakresie MG-ADL, QMG oraz MG-QoL-15r. Należy przy tym zaznaczyć, że w analizie uwzględniono wyłącznie najbardziej korzystne wyniki – dla EFG odnotowane w 4 tyg., dla RAW odnotowane w 26 tyg. Podsumowując biorąc pod uwagę fluktuację wyników dla EFG, wnioskowanie o wyższości EFG jest ograniczone.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Porównanie bezpośrednie RAW + SoC vs PLC + SoC

Dla populacji ITT przewaga interwencji (RAW + SoC) względem komparatora (PLC + SoC) została potwierdzona dla pierwszorzędowego punktu końcowego (zmiana punktacji wg skali MG-ADL) oraz 2 spośród 5 drugorzędowych punktów końcowych (zmiana punktacji wg skali QMG oraz odpowiedź na leczenie wg skali QMG zdefiniowana jako poprawa ≥ 5 pkt.). Zgodnie z przyjętym testowaniem hierarchicznym⁵ z uwagi na to, że nie osiągnięto różnicy istotnej statystycznie dla zmiany całkowitego wyniku wg MG-QoL-15 r ($p = 0,0636$), dla dwóch kolejnych punktów końcowych tj. dla zmiany Neuro-QoL-Fatigue oraz odpowiedzi klinicznej wg MG-ADL (poprawa o ≥ 3 pkt.) również nie udowodniono istotnej statystycznie przewagi ocenianej interwencji nad komparatorem, wobec czego przedstawiono wartości nominalne p.

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 13. Skuteczność kliniczna dla porównania RAW+SoC vs PLC+SoC (CHAMPION MG)– dane ciągłe (tj. średnie zmiany w 26. tyg. względem wartości wyjściowych) dla populacji ITT

Punkt końcowy [¥]	Badanie (źródło)	Okres obserwacji	Średnia zmiana LSM (SE) [^]		RAW+SoC vs PLC+SOC	
			RAW+SoC (N=86)	PLC+SoC (N=89)	Różnica średnich zmian (95% CI)	Wartość p
Ocena czynności dnia codziennego w miastennii w skali MG-ADL	CHAMPION MG (Vu 2022)	26 tyg.	-3,1 (0,38)	-1,4 (0,37)	-1,6 (-2,6; -0,7)	0,0009
Ocena nasilenia klinicznych objawów miastennii w skali QMG	CHAMPION MG (Vu 2022)	26 tyg.	-2,8 (0,46)	-0,8 (0,45)	-2,0 (-3,2; -0,8)	0,0009
Ocena jakości życia w miastennii ogółem MG-QOL-15r	CHAMPION MG (Vu 2022)	26 tyg.	-3,3 (0,71)	-1,6 (0,70)	-1,7 (-3,4; 0,1)	0,0636
Ocena objawów neurologicznych wg Neuro-QoL-Fatigue – zmęczenie	CHAMPION MG (Vu 2022)	26 tyg.	-7,0 (1,92)	-4,8 (1,87)	-2,2 (-6,9; 2,6)	0,3734 ^{^^}

^{*}Wartości raportowane przez autorów badania;

[^]LSM – średnia najmniejszych kwadratów (ang. *least square mean*);

[¥] Oszacowania opierają się na modelu efektów mieszanych z powtarzanymi pomiarami (ang. *mixed model for repeated measures analysis of variance*) uwzględniającym następujące zmienne: grupa leczona, stratyfikacja pacjentów ze względu na region geograficzny, wyjściową liczbę punktów w poszczególnych skalach, wizyty kontrolne. Efekt leczenia podano jako różnicę pomiędzy rawulizumabem i placebo z 95% przedziałami ufności (CI) z wykorzystaniem metody najmniejszych kwadratów (LSM);

^{^^} Wartość nominalna. Punkt końcowy nie był formalnie testowany pod względem istotności statystycznej. Dla 5 drugorzędowych punktów końcowych testowano hipotezę superiority. Drugorzędowe punkty końcowe były testowane w sposób hierarchiczny od 1 do 5, jeśli istotność statystyczna nie została osiągnięta ($p > 0,05$), wtedy kolejne punkty nie były uznane za istotne statystycznie i przedstawione dla nich wartości p zostały uznane za nominalne. (źródło: ChPL Ultomiris, EMA 2022)

⁵ W ramach analizy testowano 5 drugorzędowych hipotez typu superiority, testy przeprowadzono w następującej kolejności:

1. Zmiana łącznej punktacji w skali QMG od wizyty początkowej do 26. tygodnia.
2. Odpowiedź kliniczna wg QMG (poprawa o ≥ 5 pkt.), ocena od wizyty początkowej do 26. tygodnia.
3. Ocena jakości życia w miastennii wg MG-QoL-15r, ocena od wizyty początkowej do 26. tygodnia.
4. Ocena objawów neurologicznych wg Neuro-QoL-Fatigue, ocena od wizyty początkowej do 26. tygodnia.
5. Odpowiedź kliniczna wg MG-ADL (poprawa o ≥ 3 pkt.), ocena od wizyty początkowej do 26. tygodnia.

Tabela 14. Skuteczność kliniczna dla porównania RAW+SoC vs PLC+SoC (CHAMPION MG) – dane dychotomiczne (liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy) dla populacji ITT

Punkt końcowy		Badanie	Okres obserwacji	RAW+SoC n (%)	PLC+SoC n (%)	RAW+SoC vs PLC+SOC		
						OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
Odpowiedź na leczenie wg skali MG-ADL	Odpowiedź kliniczna (poprawa o ≥3 pkt.)	CHAMPION MG (Vu 2022)	26 tyg.	49*(56,7)	30*(34,1)	2,60 (1,41; 4,81)	5 (3; 12)	0,002**
	≥2 pkt. poprawa			55*(63,9)	47*(53,0)	1,59 (0,87; 2,91)	-	0,136
	≥4 pkt. poprawa			37*(42,5)	22*(24,7)	2,30 (1,21; 4,38)	6 (4, 24)	0,011
	≥5 pkt. poprawa			27*(31,6)	13*(15,0)	2,68 (1,27; 5,63)	6 (4; 24)	0,010
	≥6 pkt. poprawa			20*(22,9)	7*(7,8)	3,55 (1,42; 8,91)	7 (4; 22)	0,007
Odpowiedź na leczenie wg skali QMG	Odpowiedź kliniczna (poprawa ≥5 pkt.)	CHAMPION MG (Vu 2022)	26 tyg.	26*(30,0)	10*(11,3)	3,42 (1,53; 7,64)	6 (4; 15)	0,003
	≥ 3 pkt. poprawa			39*(44,8)	22*(24,2)	2,53 (1,33; 4,80)	5 (3; 16)	0,005
	≥ 4 pkt. poprawa			31*(36,0)	15*(16,8)	2,78 (1,37; 5,65)	6 (4; 17)	0,005
	≥ 6 pkt. poprawa			17*(20,0)	5*(5,6)	4,14 (1,45; 11,79)	8 (5; 24)	0,008
	≥ 7 pkt. poprawa			13*(15,2)	3*(3,5)	5,11 (1,40; 18,61)	9 (5; 32)	0,014
	≥ 8 pkt. poprawa			12*(14,4)	2*(2,5)	7,05 (1,53; 32,54)	9 (5; 28)	0,012

*W AKL wnioskodawcy wskazano iż, wartości obliczono na podstawie dostępnych danych.

** Wartość nominalna p

[Redacted]						
[Redacted]			Średnia zmiana LSM		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Długoterminowa ocena skuteczności – wyniki dla fazy przedłużonej RAW + SoC

W 60 tygodniu (26 tyg. RCT + 34 tyg. OLE) obserwacji w grupie pacjentów stosujących RAW + SoC⁶ w fazie przedłużonej odnotowano istotną statystycznie poprawę względem wartości wyjściowych na początku badania w zakresie oceny czynności dnia codziennego w miastenii w skali MG-ADL, oceny nasilenia klinicznych objawów miastenii w skali QMG ogółem, oceny jakości życia w miastenii ogółem MG-QoL-15r oraz oceny objawów neurologicznych wg Neuro-QoL-Fatigue. Wyniki dla MG-ADL oraz QMG były istotne klinicznie. Przejście z ramienia PLC+SoC na RAW+SoC wiązało się z istotnie statystyczną poprawą w zakresie ww. 4 punktów końcowych. Dla QMG odnotowana zmiana była istotna klinicznie.



Szczegóły przedstawiono na wykresach i w tabeli poniżej.

⁶ Wyniki były spójne dla obu grup pacjentów tj. RAW+SoC→RAW+SoC oraz PLC+SoC→RAW+SoC.

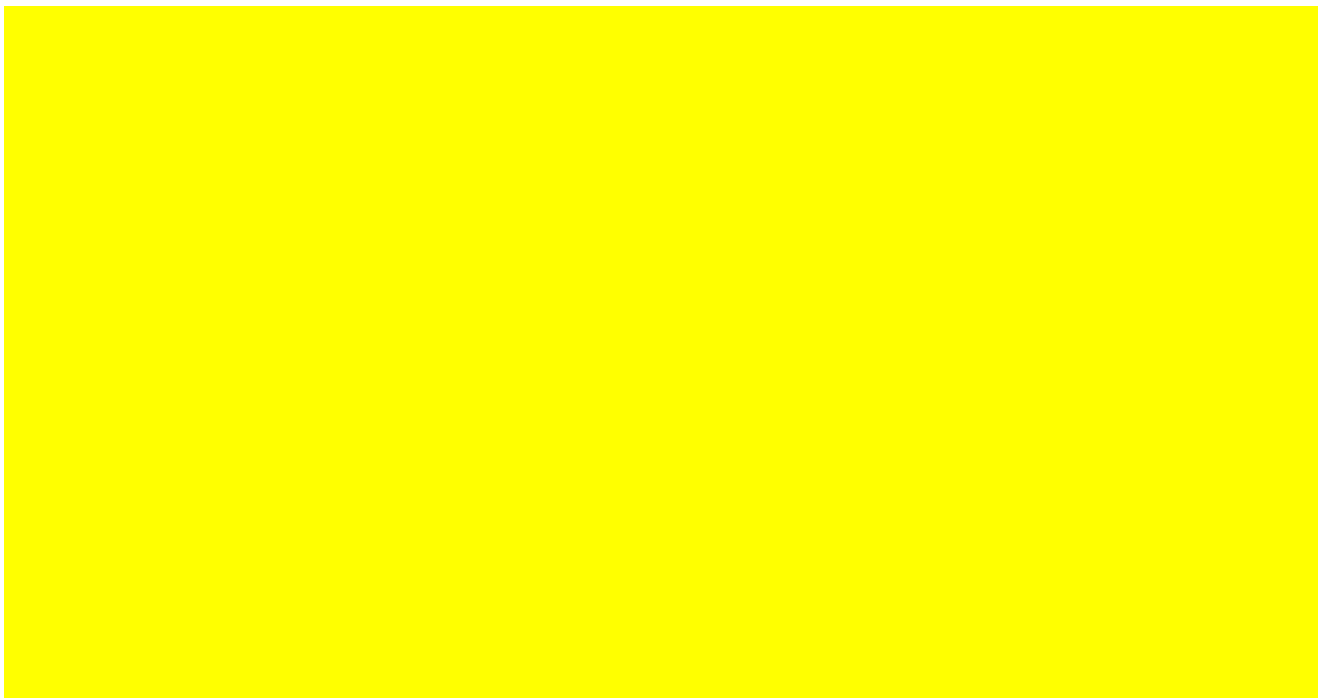
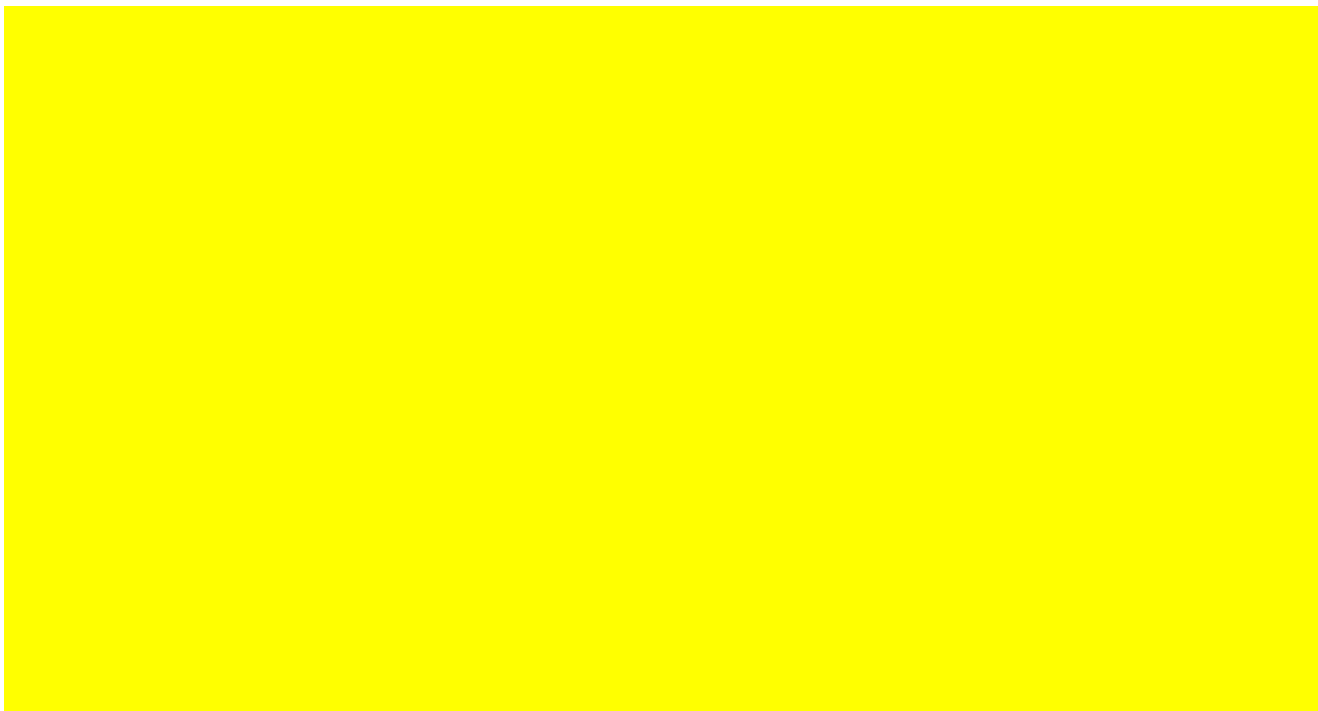
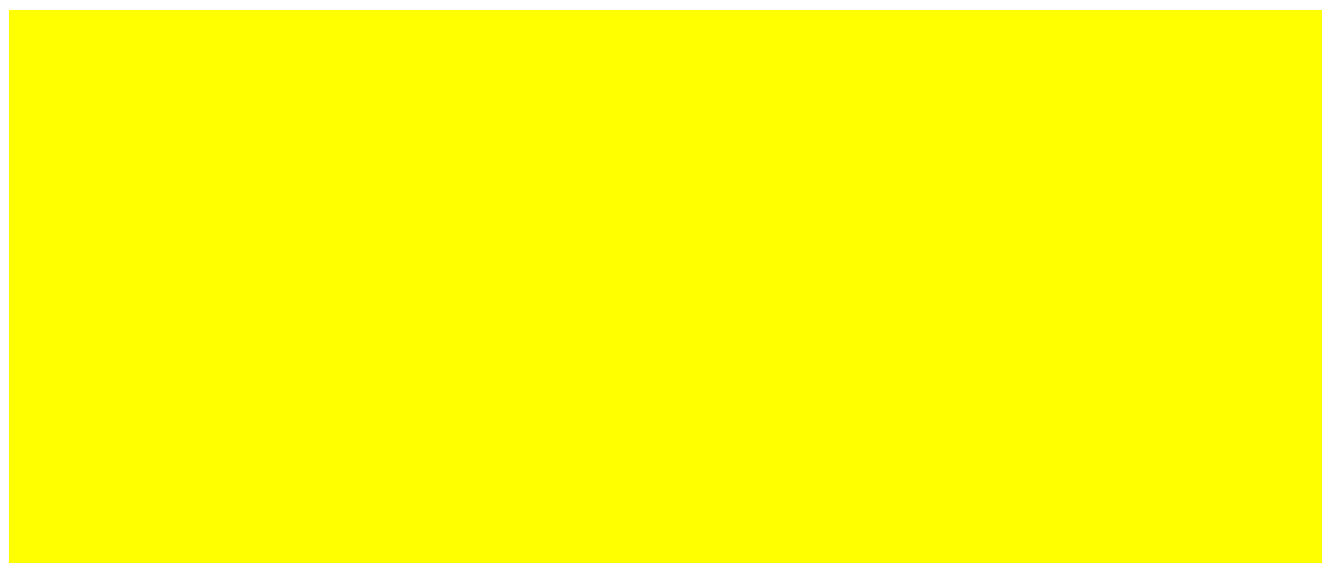


Tabela 17. Długoterminowa ocena skuteczności klinicznej: RAW+SoC→RAW+SoC vs PLC+SoC→RAW+SoC (CHAMPION OLE) – dane ciągle (średnie zmiany w 60 tyg. (Meisel 2023) oraz 164 tyg. (Vu 2024) badania względem wartości wyjściowych podczas randomizowanego okresu badania [RCP], jak również względem wartości wyjściowej podczas fazy extension [OLE])

Punkt końcowy	RAW+SoC→RAW+SoC (N=78)*			PLC+SoC→RAW+SoC (N=83)*		
	Średnia zmiana liczby punktów po zakończeniu leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI)**					
	Po 60 tyg. względem wartości wyjściowej podczas okresu RCP (0 tydzień)	Po 60 tyg. względem wartości wyjściowej podczas okresu extension (26 tydzień)	Po 164 tyg. względem wartości wyjściowej podczas okresu RCP (0 tydzień)	Po 60 tyg. względem wartości wyjściowej podczas okresu RCP (0 tydzień)	Po 60 tyg. względem wartości wyjściowej podczas okresu extension (26 tydzień)	Po 164 tyg. względem wartości wyjściowej podczas okresu extension (26 tydzień)
Ocena czynności dnia codziennego w miastenii w skali MG-ADL ogółem	-4,0 (-4,8; -3,1) p<0,0001	-0,3 (-0,9; 0,3) p=0,3095	-4,0 (-5,3; -2,8); p<0,0001	-3,3 (-4,3; -2,2) p<0,0001	-1,7 (-2,7; -0,8) p=0,0007	-2,1 (-3,3; -0,9); p=0,0005
Ocena nasilenia klinicznych objawów miastenii w skali QMG ogółem	-4,1 (-5,4; -2,9) p<0,0001	-0,9 (-1,9; 0,0) p=0,3095	+	-3,8 (-5,1; -2,4) p<0,0001	-3,1 (-4,2; -1,9) p < 0,0001	+
Ocena jakości życia w miastenii ogółem MG – QoL15r ogółem	-5,0 (-6,9; -3,1) p<0,0001	-0,8 (-1,8; 0,3) p=0,1562	Bd.	-5,4 (-7,3; -3,5) p<0,0001	-3,1 (-4,8; -1,4) p=0,0005	Bd.
Ocena objawów neurologicznych wg Neuro-QoL-Fatigue	-10,2 (-15,1; -5,3) p<0,0001	-1,5 (-5,0; 1,9) p=0,3831	Bd.	-14,0 (-18,6; -9,4) p<0,0001	-8,0 (-12,3; -3,6) p=0,0005	Bd.

*Obliczono przez autorów badania CHAMPION OLE, liczba pacjentów rozpoczynająca udział w fazie przedłużonej

** Oszacowano metodą najmniejszych kwadratów (LSM; least squares mean)



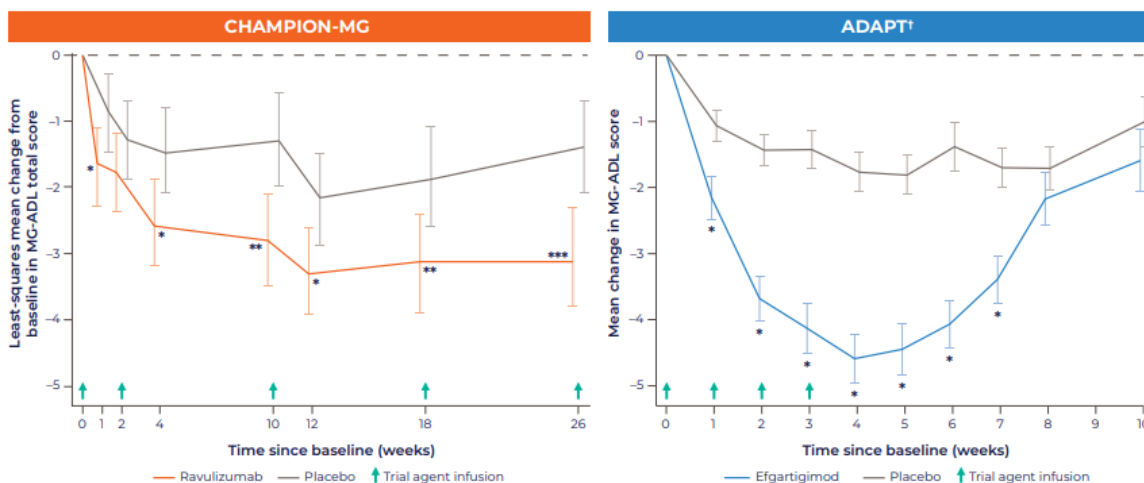
Porównanie pośrednie RAW + SoC vs EFG + SoC

W ramach skorygowanej analizy pośredniej (MAIC) uwzględniono pierwszorzędowy punkt końcowy tj. ocenę średniej zmiany względem wartości wyjściowej dla całkowitej liczby punktów w skali MG-ADL. Mając na uwadze różnice w raportowanych okresach obserwacji pomiędzy porównywanymi badaniami (CHAMPION MG, ADAPT) wyniki MAIC uwzględniały porównanie RAW+SoC vs EFG+SoC w zakresie oceny MD-ADL dla punktów czasowych:

- 4 tygodnie;
- 10 tygodni;
- 26 tygodni (rawulizumab) vs 4 tydzień (efgartigimod alfa) – czas do wystąpienia najlepszej odpowiedzi;
- 26 tygodni (rawulizumab) vs 8 tydzień (efgartigimod alfa).



Punkt końcowy	Punkt czasowy	RAW+SoC vs PLC+SoC	EFG+SoC vs PLC+SoC	RAW+SoC vs EFG+SoC	
Ocena czynności dnia codziennego w miasteni w skali MG-ADL	dla 4. tygodnia				
	dla 10. tygodnia				
	26 tydzień (RAW) vs 4 tydzień (EFG)				
	26 tydzień (RAW) vs 8 tydzień (EFG)				



Figures adapted with permission from Howard JF et al. *Lancet Neurol* 2021 and Meisel A et al. *Eur J Neurol* 2023 (the Meisel A et al. 2023 content is available to adapt and use under the Creative Commons licence, available at: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>). *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001; †Despite the 26-week treatment cycle for ADAPT, only data for 10 weeks were used for the comparison as treatment cycles in this trial diverge after 10 weeks (ADAPT data at 26 weeks will represent different points along the treatment pathway for different patients). MG-ADL, Myasthenia Gravis Activities of Daily Living.

Wykres 4. Średnia zmiana (95% CI) MG-ADL względem wartości wyjściowych dla RAW+SoC vs EFG+SoC (CHAMPION MG, ADAPT)

Opracowania wtórne

Skuteczność

We włączonych przeglądach systematycznych Ma 2024, Sacca 2023a oraz Chen 2023 określono względną skuteczność poszczególnych terapii stosowanych w MG na podstawie rankingu SUCRA. Wyniki kształtowały się następująco (w nawiasie wskazano prawdopodobieństwo bycia najlepszą terapią, w przypadku braku raportowania zastosowano skrót NR):

- MG-ADL:
 - terapia rawulizumabem osiągnęła 6 miejsce (2,4) względem 8 terapii (w tym PLC), natomiast terapia efgartigimodem alfa osiągnęła miejsce 1 (31,5). Uzyskane wyniki wskazują na mniejszą skuteczność RAW względem EFG, odnotowana różnica nie była istotna statystycznie (Sacca 2023a).
 - terapia rawulizumabem osiągnęła 7 miejsce (NR⁸) względem 15 terapii (w tym PLC), natomiast terapia efgartigimodem alfa osiągnęła miejsce 11 (NR). Uzyskane wyniki wskazują na wyższą skuteczność RAW względem EFG, odnotowana różnica była istotna statystycznie (MD=1,12, 95% CI: 0,13; 2,1, niska pewność) (Chen 2023).
- QMG:
 - terapia rawulizumabem osiągnęła 4 miejsce (0,57) względem 11 terapii (w tym PLC), natomiast terapia efgartigimodem alfa osiągnęła 7 miejsce (0,46), Uzyskane wyniki wskazują na wyższą skuteczność RAW względem EFG w zakresie QMG, odnotowana różnica nie była istotna statystycznie (Ma 2024).
 - terapia rawulizumabem osiągnęła 6 miejsce (0,0)) względem 8 terapii (w tym PLC), natomiast terapia efgartigimodem alfa osiągnęła miejsce 1 (62,6). Uzyskane wyniki wskazują na mniejszą skuteczność RAW względem EFG. Odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść EFG względem RAW (Sacca 2023a).
 - terapia rawulizumabem osiągnęła 8 miejsce (NR) względem 15 terapii (w tym PLC), natomiast terapia efgartigimodem alfa osiągnęła miejsce 11 (NR). Uzyskane wyniki wskazują na wyższą skuteczność RAW względem EFG, odnotowana różnica nie była istotna statystycznie (Chen 2023).

Ograniczenia opracowań wtórnych

Przeprowadzone analizy sieciowe NMA obarczone są ograniczeniami wynikającymi z zidentyfikowanych heterogeniczności klinicznych oraz metodologicznych: różnic w charakterystyce populacji, metodyce badań (faza 2 lub faza 3), wielkości próby, a także definicji punktów końcowych, różnych okresów follow-up oraz leczenia.

Autorzy analiz wskazują, że z uwagi na ograniczenia przeprowadzonych analiz pośrednich konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań bezpośrednich oraz badań obserwacyjnych RWD z długim okresem obserwacji w celu potwierdzenia uzyskanych wyników.

Ponadto, uwagę zwraca rozbieżność wniosków płynących z przedstawionych metaanaliz sieciowych w zakresie względnej skuteczności RAW oraz EFG dla punktów końcowych MG-ADL oraz QMG – różnice wynikają przede wszystkim z uwzględnienia wyników dla EFG dla innych punktów czasowych tj. 28 dni (4 tyg.) w publikacji Sacca, 11 tyg. oraz 26 tyg. w publikacji Ma 2024 78 dni (11,1 tyg.) oraz 8 tyg. w publikacji Chen 2023. We wszystkich metaanalizach dla RAW uwzględniono wyniki uzyskane w 26 tygodniu.

⁸ Nie raportowano w publikacji głównej, wyniki zostały zobrazowane na wykresie nr S20 w materiałach dodatkowych, jednak z uwagi na trudności z odczytaniem dokładnych wartości z wykresów, odstąpiono od ich przedstawiania w AWA.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednie RAW + SoC vs PLC + SoC

Tabela 19. Bezpieczeństwo dla porównania RAW+SoC vs PLC+SoC (CHAMPION MG) – dane dichotomiczne

Punkt końcowy		Badanie (źródło)	Punkt czasowy	RAW+SoC (N=86) n (%)	PLC+SoC (N=89) n (%)	OR (95% CI)*, p*	NNH (95% CI)*
Zdarzenia niepożądane	Ogółem	CHAMPION MG (Vu 2022)	26 tyg.	78 (91)	77 (87)	1,52 (0,59; 3,92) p=0,387	nd
	Związane z leczeniem			29 (34)	30 (34)	1,00 (0,53; 1,87) p=0,999	nd
	Prowadzące do przerwania leczenia			2 (2)	3 (3)	0,68 (0,11; 4,19) p=0,680	nd
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)	Ogółem	CHAMPION MG (Vu 2022)	26 tyg.	20 (23)	14 (16)	1,62 (0,76; 3,47) p=0,211	nd
	Związane z leczeniem^			2 (2)	4 (4)	0,51 (0,09; 2,84) p=0,439	nd
	Przełom miasteczniczy			1 (1)	0 (0)	3,07 (0,13; 75,06) p=0,492	nd
	Pogorszenie MG			0 (0)	3 (3)	0,14 (0,01; 2,81) p=0,199	nd
	Zgony			2 (2)**	0 (0)	5,19 (0,25; 107,47) p=0,287	nd
Zdarzenia niepożądane wg stopnia NCI CTAE	AEs 1. stopnia	CHAMPION MG (Vu 2022)	26 tyg.	65 (76)	66 (74)	1,08 (0,54; 2,14) p=0,828	nd
	AEs 2. stopnia			39 (45)	30 (34)	1,63 (0,89; 3,01) p=0,116	nd
	AEs 3. stopnia			19 (22)	14 (16)	1,52 (0,71; 3,26) p=0,284	nd
	AEs 4. stopnia			4 (5)	1 (1)	4,29 (0,47; 39,21) p=0,197	nd
	AEs 5. stopnia			2 (2)	0 (0)	5,19 (0,25; 107,47) p=0,287	nd

Oszacowanie na podstawie dostępnych danych; ** Żaden ze zgonów nie został uznany przez badacza za związany z zastosowaną interwencją; jeden zgon był spowodowany Covid-19, a jeden był spowodowany krwotokiem mózgowym; ^w grupie RAW+SoC: 1 pacjent à pogorszenie stanu klinicznego – problemy z polykaniem i 1 pacjent à ropne zapalenie ścięgien, a w grupie PLC+SoC: 1 pacjent à reakcja związana z infuzją, 1 pacjent à półpasiec, 1 pacjent à zapalenie tkanki łącznej nogi, 1 pacjent à zapalenie tkanki łącznej stopy. Wszystkie SAEs uznane jako związane z leczeniem zostały wyleczone w trakcie trwania badania

Długoterminowa ocena bezpieczeństwa – wyniki dla fazy przedłużonej RAW + SoC**Tabela 20. Długoterminowa ocena bezpieczeństwa terapii RAW+SoC→RAW+SoC oraz PLC+SoC podczas fazy extension (60 tyg. oraz ██████████)**

Punkt końcowy	RAW+SoC →RAW+SoC ^{a,e} ; N=169	
	60 tygodni (RCP+OLE)	██████████
	n (%)	
Zgony	4 (2,4) ^d	██████████
AEs ogółem	150 (88,8)	██████████
AEs związane z leczeniem ^b	58 (34,3)	██████████
AEs 1. stopnia ^c	127 (75,1)	██████████
AEs 2. stopnia ^c	82 (48,5)	██████████
AEs 3. stopnia ^c	39 (23,1)	██████████
AEs 4. stopnia ^c	9 (5,3)	██████████
AEs 5. stopnia ^c	4 (2,4)	██████████
SAEs ogółem	41 (24,3)	██████████
SAEs związane z leczeniem ^b	5 (3,0)	██████████

RCP – randomizowany okres badania wynoszący 26 tygodni (ang. *randomized controlled period*); OLE – okres *extension* prowadzony bez zaślepienia próby (ang. *open-label extension*);

^aDane dla populacji *safety set*, tj. wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę rawulizumabu podczas randomizowanego okresu badania (RCP) lub fazy *extension* (OLE) prowadzonej bez zaślepienia próby (OLE). Całkowita długość obserwacji wynosi do 60 tygodni (data odcięcia danych 9 listopad 2021 r.); ^b Na podstawie oceny badacza; ^c Zgodnie z kryteriami *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* wersja 4.03; ^d 2 przypadki zgonu obserwowano podczas okresu RCP oraz 2 przypadki zgonu podczas przedłużonej fazy badania (OLE)

Porównanie pośrednie RAW + SoC vs EFG + SoC

Z uwagi na to, że wyniki oceny bezpieczeństwa uwzględnione w badaniu ADAPT po stronie EFG nie zostały przedstawione dla podgrupy z AChR-Ab+ porównanie z rawulizumabem nie było możliwe.

Opracowania wtórneBezpieczeństwo

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w przeglądach systematycznych z metaanalizą sieciową:

- 1) terapia rawulizumabem wg rankingu SUCRA dla zdarzeń niepożądanych osiągnęła 7 miejsce (0,32) w porównaniu z pozostałymi terapiami (w tym PLC), terapia efgartigimodem alfa osiągnęła 3 miejsce (0,66). Uzyskane wyniki wskazują na wyższą częstość AE w grupie stosującej RAW względem EFG, odnotowana różnica nie była istotna statystycznie (Ma 2024).
- 2) terapia rawulizumabem wg rankingu SUCRA dla AE ogółem osiągnęła 6 miejsce (NR) w porównaniu z pozostałymi terapiami (w tym PLC), terapia efgartigimodem alfa osiągnęła 2 miejsce (NR). Uzyskane wyniki wskazują na wyższą częstość AE w grupie stosującej RAW względem EFG, odnotowana różnica nie była istotna statystycznie (Chen 2023).

Ograniczenia opracowań wtórnych

Przeprowadzone analizy sieciowe NMA obarczone są ograniczeniami wynikającymi z zidentyfikowanych heterogeniczności klinicznych oraz metodologicznych: różnic w charakterystyce populacji, metodyce badań (faza 2 lub faza 3), wielkości próby, a także definicji punktów końcowych, różnych okresów follow-up oraz leczenia. Autorzy analiz wskazują, że z uwagi na ograniczenia przeprowadzonych analiz pośrednich konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań bezpośrednich oraz badań obserwacyjnych RWD z długim okresem obserwacji w celu potwierdzenia uzyskanych wyników.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnaleziono żadnych nowych badań pierwotnych dotyczących ocenianej technologii.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie ChPL

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Ultomiris najczęstszymi AEs o dowolnym stopniu nasilenia były: ból głowy (24,0%), zakażenia górnych dróg oddechowych (14,4%), zapalenie nosa i gardła (13,8%) i biegunka (11,9%). Natomiast najcięższymi działaniami niepożądanymi raportowanymi podczas stosowania rawulizumabu są zakażenie meningokokowe (0,6%), w tym posocznica meningokokowa i meningokokowe zapalenie mózgu.

EMA, FDA, URPL

Na stronie internetowej FDA zidentyfikowano raport dotyczący bezpieczeństwa w ramach systemu zgłaszania zdarzeń niepożądanych FAERS. Zidentyfikowano łącznie 4 971 zgłoszeń dotyczących produktu leczniczego Ultomiris (rawulizumab). Należy jednak podkreślić, iż ww. liczba zgłoszeń dotyczy populacji pacjentów we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach; aktualnie oceniana interwencja ma jeszcze trzy inne zarejestrowane wskazania do stosowania, oprócz gMG (tj. PNH, aHUS, NMOSD).

W wyniku przeszukania strony Europejskiej Agencji Leków (EMA) odnaleziono wykaz leków objętych dodatkowym monitoringiem, w którym figuruje produkt leczniczy Ultomiris (data dodania ocenianej interwencji do wykazu: lipiec 2019). Ponadto nie zidentyfikowano na stronie EMA innych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ultomiris.

Odnaleziono również zestawienie działań niepożądanych raportowanych podczas stosowania produktu Ultomiris w ramach WHO Programme for International Drug Monitoring. Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych zaliczono: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

Na stronach URPLWMIpB, MHRA oraz WHO Uppsala Monitoring Centre nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Ultomiris.

4.3. Komentarz Agencji

Wnioskodawca w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa uwzględnił badanie RCT CHAMPION MG, w którym bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną rawulizumabu jako terapii dodatkowej do standardowego leczenia względem placebo podawanym łącznie z terapią standardową w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholin. Dla populacji ITT wyniki uzyskane w 26 tygodniu obserwacji wskazują na istotną statystycznie przewagę RAW+SoC względem PLC+SoC w zakresie oceny czynności dnia codziennego w miastemii w skali MG-ADL (pierwszorzędowy punkt końcowy), oceny nasilenia klinicznych objawów miastemii w skali QMG oraz odpowiedzi na leczenie wg skali QMG zdefiniowanej jako poprawa ≥ 5 pkt (główne drugorzędowe punkty końcowe). Warto przy tym zauważyć, że pomimo iż odnotowano IS różnicę w zakresie średniej zmiany wyniku wg MG-ADL, nie odnotowano IS różnicy pod względem odsetków pacjentów, u których uzyskano ≥ 2 pkt. poprawę odpowiedzi na leczenie wg skali MG-ADL, co najmniej 2 punktowa odpowiedź ww. skali stanowi kryterium oceny skuteczności w aktualnym PL B.157.

Wyniki długoterminowej oceny skuteczności odnotowane w 60 tyg. obserwacji wskazują na utrzymanie efektu klinicznego RAW w czasie. W 60 tygodniu (26 tyg. RCT + 34 tyg. OLE) obserwacji w grupie pacjentów stosujących RAW + SoC (RAW→RAW oraz PLC →RAW) w fazie przedłużonej odnotowano istotną statystycznie poprawę względem wartości wyjściowych na początku badania w zakresie MG-ADL, QMG, oceny jakości życia w miastemii ogółem MG-QoL-15r oraz oceny objawów neurologicznych wg Neuro-QoL-Fatigue. Wyniki dla MG-ADL oraz QMG były istotne klinicznie. Przejście z ramienia PLC+SoC na RAW+SoC wiązało się z istotnie statystyczną poprawą w zakresie ww. 4 punktów końcowych. Dla QMG odnotowana zmiana była istotna klinicznie.

[REDACTED]

W celu porównania rawulizumabu względem efgartigimod alfa przeprowadzono porównanie pośrednie z wykorzystaniem metody MAIC, uwzględniono pierwszorzędowy punkt końcowy. Z uwagi na odnotowaną heterogeniczność wnioskowanie jest ograniczone. [REDACTED]

[REDACTED]. Powyższa zmienność została również zaobserwowana w wynikach włączonych metaanaliz sieciowych, gdzie odnotowano rozbieżność wniosków płynących w zakresie względnej skuteczności RAW oraz EFG dla punktów końcowych MG-ADL oraz QMG – odnotowano większą skuteczność RAW względem EFG lub EFG względem RAW, w zależności od uwzględnionego punktu czasowego dla EFG. We wszystkich metaanalizach dla RAW uwzględniono wyniki uzyskane w 26 tygodniu. Autorzy analiz wskazują, że z uwagi na ograniczenia przeprowadzonych analiz pośrednich konieczne jest przeprowadzenie badań bezpośrednich oraz badań obserwacyjnych RWD z długim okresem obserwacji w celu potwierdzenia uzyskanych wyników.

W zakresie oceny efektywności praktycznej, dane są ograniczone – odnaleziono opis przypadku, RAW był skuteczny i dobrze tolerowany (nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych).

W zakresie oceny bezpieczeństwa przypadku wszystkich analizowanych punktów końcowych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy RAW+SoC względem PLC+SoC. Rawulizumab był dobrze tolerowany.

Wnioskodawca wskazał, że przeprowadzenie porównania dla RAW względem EFG w zakresie bezpieczeństwa nie było możliwe z uwagi na to, że wyniki oceny bezpieczeństwa uwzględnione w badaniu ADAPT po stronie EFG nie zostały przedstawione dla podgrupy z AChR-Ab+. W ramach włączonych opracowań wtórnych wskazano, że nie było IS różnic pomiędzy RAW a EFG w zakresie zdarzeń niepożądanych, ww. porównania były jednak ograniczone ze względu na heterogeniczność w zakresie m.in. charakterystyki populacji.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej (AE) i modelem wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Ultomiris (rawulizumab), stosowanym w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (ang. generalized myasthenia gravis, gMG), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholin (AChR).

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA) dla porównania RAW vs SoC oraz zestawienia kosztów i konsekwencji dla porównań RAW+SoC vs SoC, RAW+SoC vs EFG+SoC.

Porównywane interwencje

Terapię produktem leczniczym Ultomiris stosowanym w skojarzeniu z SoC porównano z:

- stosowaniem wyłącznie SoC,
- terapią efgartigimodem + SoC.

Perspektywa

Analizy przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości wnioskodawca uwzględnił perspektywę wspólną tj. płatnika publicznego oraz pacjenta, jednak mając na uwadze konstrukcję przeprowadzonych oszacowań, perspektywa wspólna jest jednym z wariantów analizy wrażliwości (m.in. brak analizy wrażliwości dla pozostałych parametrów z perspektywy wspólnej).

Horyzont czasowy

W analizie kosztów użyteczności przyjęto dożywotni horyzont czasowy (30 lat). Długość cyklu zaimplementowana w modelu wyniosła 3 miesiące.

W ramach zestawienia kosztów konsekwencji uwzględniono dwuletni horyzont czasowy, długość cyklu wyniosła 3 miesiące.

Dyskontowanie

Przyjęta stopa dyskontowa dla kosztów wyniosła 5%, a dla wyników zdrowotnych 3,5%.

Model

CUA (RAW vs SoC)

Dostarczony przez wnioskodawcę model Markowa uwzględnia trzy główne stany zdrowotne:

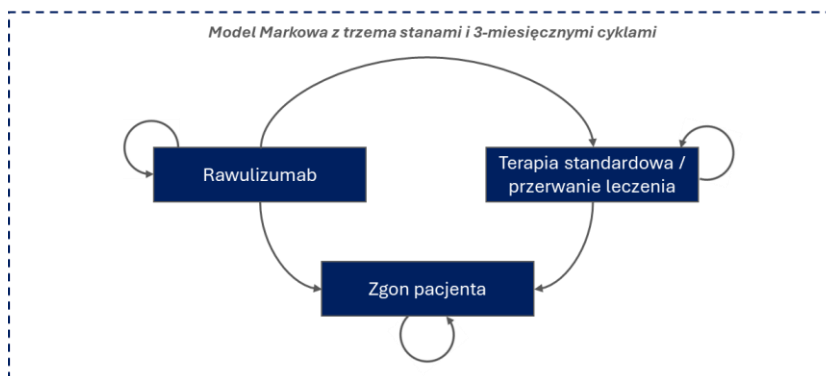
- leczenie rawulizumabem (co odpowiada utrzymaniu odpowiedzi na leczenie RAW);
- leczenie terapią standardową (SoC) co odpowiada stanowi związanemu z brakiem odpowiedzi na leczenie RAW, w tym stanie pacjent znajduje się do czasu przejścia w stan zgonu;
- zgon (stan absorbujący);

Stany zdrowia są oparte na wynikach w MG-ADL, odzwierciedlających zróżnicowany przebieg choroby, a także skuteczność leczenia w dożywotnim horyzoncie czasowym. Dla pacjentów stosujących aktywne leczenie modelowany jest aktualny wynik w skali MG-ADL. W każdym cyklu modelu mogą oni doświadczyć zaostrzenia choroby, przełomu miastenicznego lub zgonu.

„Użyteczności zależne są od wieku pacjentów i od ich stanu zdrowotnego (tj. wyniku MG-ADL oraz wystąpienia zdarzeń klinicznych – zaostrzenia choroby lub przełomu miastenicznego – bądź zdarzeń niepożądanych), natomiast koszty zależą od tego, czy pacjent stosuje rawulizumab czy wyłącznie SoC”.



¹ Rozkład MG-ADL na podstawie wyników badania CHAMPION (publikacja Vu 2022).
² Poprawa MG-ADL utrzymana w czasie (zgodnie z długoterminowymi wynikami badania CHAMPION).
³ Poprawa MG-ADL zanika w czasie (zgodnie z długoterminowymi wynikami badania CHAMPION).
⁴ Analogiczne wyniki dla pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w ramieniu terapii standardowej, jak i dla tych, którzy przerwali leczenie i wówczas przeszli do stanu terapii standardowej.

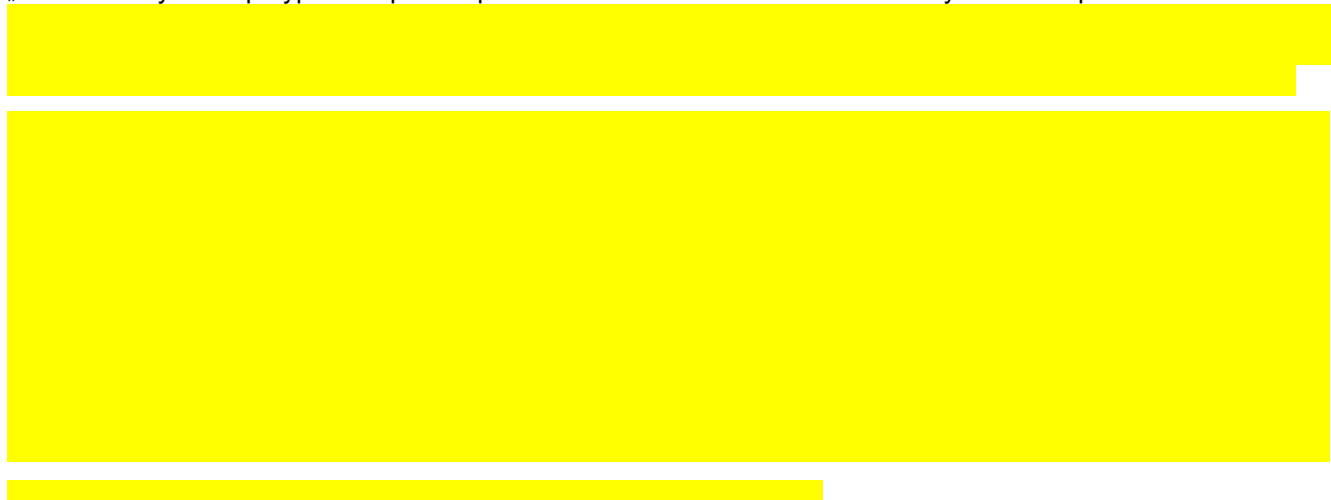


Rysunek 2. Schemat modelu markowa wnioskodawcy – uwzględnione stany zdrowia; dozwolone przejścia pomiędzy stanami

CCA (RAW vs EFG)

W ramach porównania z EFG wnioskodawca przedstawił drzewo decyzyjne.

„Każdemu cyklowi przypisano prawdopodobieństwa skuteczności oraz kontynuowania/przerwania leczenia.



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Parametry wejściowe do modelu zostały szczegółowo scharakteryzowane w rozdziale 1.5 analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Poniżej zaprezentowano wybrane dane wejściowe do modelu wykorzystane w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości.

CUA

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną oparto na podstawie danych z badania CHAMPION MG dla porównania rawulizumabu z SoC. Uwzględniono wyniki w skali MG-ADL, które pozwalają na ocenę wpływu miastonii na codzienne funkcjonowanie pacjentów z miastenią uogólnioną.

Tabela 21. Odsetki pacjentów według kategorii wyników MG-ADL

Kategoria redukcji wyniku w skali MG-ADL	Rawulizumab + SoC	SoC
< 2 pkt	36,1%	47,0%
≥ 2 pkt	63,9%	53,0%
≥ 3 pkt	56,7%	34,1%
≥ 4 pkt	42,5%	24,7%
≥ 5 pkt	31,6%	15,0%
≥ 6 pkt	22,9%	7,8%

Stany zdrowia w modelu są charakteryzowane przez kategorie odpowiedzi na leczenie, zdefiniowane jako zmiana wyniku w skali MG-ADL o określoną liczbę punktów. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Średnie zmiany wyników MG-ADL w poszczególnych kategoriach

Kategoria redukcji wyniku w skali MG-ADL	Rawulizumab + SoC	SoC
< 2	-0,03	-0,26
2 < 3	-2,00	-2,00
3 < 4	-3,00	-3,00
4 < 5	-4,00	-4,00
5 < 6	-5,00	-5,00
≥ 6	-7,00	-6,00

„Zgodnie z charakterem dostępnych długoterminowych danych dla rawulizumabu założono, iż wyniki MG-ADL uzyskane w trakcie pierwszych sześciu miesięcy terapii zostaną utrzymane na stałym poziomie. Natomiast z uwagi na brak długoterminowych danych empirycznych dotyczących trajektorii MG-ADL w przypadku terapii standardowej, przyjęto dla tych pacjentów stopniowy roczny wzrost MG-ADL o 0,5 pkt, do osiągnięcia maksymalnego wyniku wynoszącego 21 pkt. Dla pacjentów, którzy przegrali stosowanie rawulizumabu, zwiększanie się poziomu MG-ADL rozpoczyna się po roku od dyskontynuacji leczenia.

W analizie wrażliwości zbadano również scenariusz, który zakłada, że pacjenci stosujący terapię standardową powracają do wyjściowej wartości MG-ADL po upływie 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia lub po przerwaniu stosowania rawulizumabu. Pozwala on na zbadanie sytuacji, gdyby choroba nie postępowała wraz z upływem czasu”.

Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono następujące koszty:

- koszty wnioskowanej technologii,
- koszty podania leku w ramach programu lekowego,
- koszty kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego,

- koszty terapii standardowej,
- koszty monitorowania pacjentów stosujących terapię standardową,
- koszty leczenia zdarzeń klinicznych,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.
- koszty utraconej produktywności dla opiekunów chorych na miastenię
- koszty związanych z bezrobociem chorych na miastenię i ich opiekunów

Tabela 23. Koszty produktu leczniczego Ultomiris

Wariant	Opakowanie	CZN [zł]	CHB [zł]
[redacted]	300 mg, 56 tabletek	[redacted]	[redacted]
	1100 mg, 56 tabletek	[redacted]	[redacted]
[redacted]	300 mg, 56 tabletek	[redacted]	[redacted]
	1100 mg, 56 tabletek	[redacted]	[redacted]

CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; Nd. – Nie dotyczy;

Tabela 24. Uwzględnione koszty jednostkowe leków wchodzących w skład SoC (na 28 dni leczenia)

Leki	Udział	Koszt 28 dni leczenia [zł]				Łącznie
		Na podstawie Obwieszczenia MZ*		Na podstawie raportu refundacyjnego NFZ		
		Płatnik	Pacjent	Płatnik	Pacjent	
AChEI (bromek pirydostygminy)	91,00%	232,50	10,94	235,52	7,92	243,44
Kortykosteroidy (prednizon, prednizolon)	55,00%	58,98	33,86	73,47	19,37	92,84
Azatiopryna	29,00%	43,79	6,32	45,23	4,88	50,10
Metotreksat	2,00%	250,80	4,18	252,35	2,63	254,98
Cyklosporyna	1,00%	576,94	14,13	580,83	10,24	591,07
Mykofenolan mofetylu	11,00%	169,83	45,57	184,13	31,27	215,40
Cyklofosfamid	3,00%	191,31	8,31	231,28	0,00	199,62
Rytuksymab	1,00%	1 033,66	0,00	1 033,66	0,00	1 033,66
Ogółem – terapia standardowa	-	302,25	35,90	316,23	21,92	338,15

* koszt uwzględniony jedynie w analizie wrażliwości

Użyteczności stanów zdrowia

Tabela 25. Użyteczności stanów zdrowia wykorzystanych w modelu

Użyteczności		
Użyteczność bazowa	minimalna	0,644 (w. 30)
	podstawowa	0,692
	maksymalna	0,739 (w. 31)
Obniżenia użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi		
Zdarzenie niepożądane	Obniżenie użyteczności	Czas trwania (w dniach)
Ból głowy	-0,027	2,0
Biegunka	-0,047	2,4
Zapalenie nosogardzieli	-0,010	5,0
Infekcja górnych dróg oddechowych	-0,014	14,0

Do modelu dołączono także zmienne związane z wiekiem na początku leczenia, płcią oraz zdarzeniami klinicznymi, w związku z czym obniżenia użyteczności związane z ww. parametrami są pobierane bezpośrednio z modelu regresji dla użyteczności stanów zdrowia.

Parametry ostatecznego modelu regresji przyjętego w analizie ekonomicznej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26. Parametry modelu regresji dla użyteczności stanów zdrowia

Parametr	Wartość
Intercept	
Współczynnik wyniku MG-ADL	
Współczynnik bazowego wyniku MG-ADL	
Współczynnik czasu trwania choroby na początku leczenia	
Współczynnik dot. wystąpienia zaostrzenia choroby	
Współczynnik dot. wystąpienia przełomu miastenicznego	
Współczynnik wieku	
Współczynnik płci	

CCA

Dane na temat dawkowania, skuteczności, kosztów [redacted] oraz wielkość QALY w zakładanym horyzoncie czasowym (2 lata) związanych z terapią rawulizumabem zaczerpnięto z modelu ekonomicznego dla porównania RAW+SoC vs SoC

W przypadku efgartigimodu alfa, dane kosztowe wnioskodawca zaczerpnął z Obwieszczenia MZ z dnia 17 czerwca 2024 r.

Zgodnie z ChPL Vyvgart, zalecana dawka wynosi 10 mg/kg masy ciała, podawana w postaci wlewu dożylnego w cyklach raz w tygodniu przez cztery tygodnie. Kolejny cykl leczenia powinien być ustalony na podstawie oceny klinicznej. W scenariuszu podstawowym analizy uwzględniono dane na temat częstości podania EFG na podstawie wyników z badania ADAPT/ADAPT+ (NCT03669588) w którym pacjenci otrzymali średnio 5,1 cykli leczenia z 20,5 wlewami przez okres 371 dni (mediana czasu trwania badania). Przeanalizowano również dwa inne scenariusze, zakładające rozpoczęcie cykli leczenia efgartigimodu alfa co 8 lub co 12 tygodni (6,5 oraz 4,3 cykli rocznie). Masa ciała pacjentów (77,29 kg) została przyjęta zgodnie z przedstawioną przez wnioskodawcę CUA.

„Dane dotyczące skuteczności efgartigimodu alfa (tj. uzyskanie co najmniej 2-punktowej redukcji całkowitego wyniku w skali MG-ADL w porównaniu z punktem początkowym cyklu leczenia, utrzymującej się przez co najmniej 4 kolejne tygodnie) przyjęto analogicznie jak w zaktualizowanej analizie wpływu na budżet zakładając skuteczność na poziomie 67,7% (odsetek pacjentów z przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholiny (AChR Ab+), którzy wykazali odpowiedź w skali MG-ADL na EFG w I cyklu leczenia) oraz prawdopodobieństwo przerwania leczenia na cykl wynoszące 4,7% (przerwanie leczenia z innych przyczyn)”.

Lata życia skorygowanych o jakość (QALY) dla efgartigimodu alfa zaczerpnięto z pracy Tice 2022. Dotyczyły one stosowania efgartigimodu alfa w leczeniu miastenii w okresie dwóch lat w Stanach Zjednoczonych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

CUA (RAW vs SoC)

Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy

Parametr	RAW + SoC	SoC	RAW + SoC	SoC
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie RAW (+ SoC) w miejsce SoC jest

CCA (RAW vs EFG)

Tabela 28. Wyniki analizy kosztów konsekwencji

Parametr	RAW + SoC	EFG + SoC	RAW + SoC	EFG + SoC
Koszty zakupu leków [zł]				
Koszty podania leków [zł]				
Koszty kwalifikacji, monitorowania i diagnostyki w programie lekowym [zł]				
Koszty leczenia zdarzeń klinicznych i niepożądanych				
Łączne koszty [zł]				
Efekty zdrowotne [QALY]				
Koszt uzyskanego QALY [zł/QALY]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie RAW (+ SoC) w miejsce EFG (+ SoC) wiąże się

5.2.2. Wyniki analizy progowej

RAW vs SoC

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progou⁹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

[REDACTED]

[REDACTED]

Mając na uwadze metodykę przyjętą dla porównania RAW vs EFG wnioskodawca nie przedstawił analizy progowej dla tego porównania.

W związku z wykazaniem wyższości nad jednym z komparatorów tj. placebo stosowanym łącznie z leczeniem standardowym (PLC+SoC) w badaniu CHAMPION MG w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową (w tym wartości skrajnych) oraz analizę probabilistyczną. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie wrażliwości znajduje się w rozdz. 1.5 AE wnioskodawcy.

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości jedynie dla porównania z SoC (RAW + SoC vs PLC + SoC).

5.2.3.1. Deterministyczna analiza wrażliwości

W ramach deterministycznej AW przetestowano [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

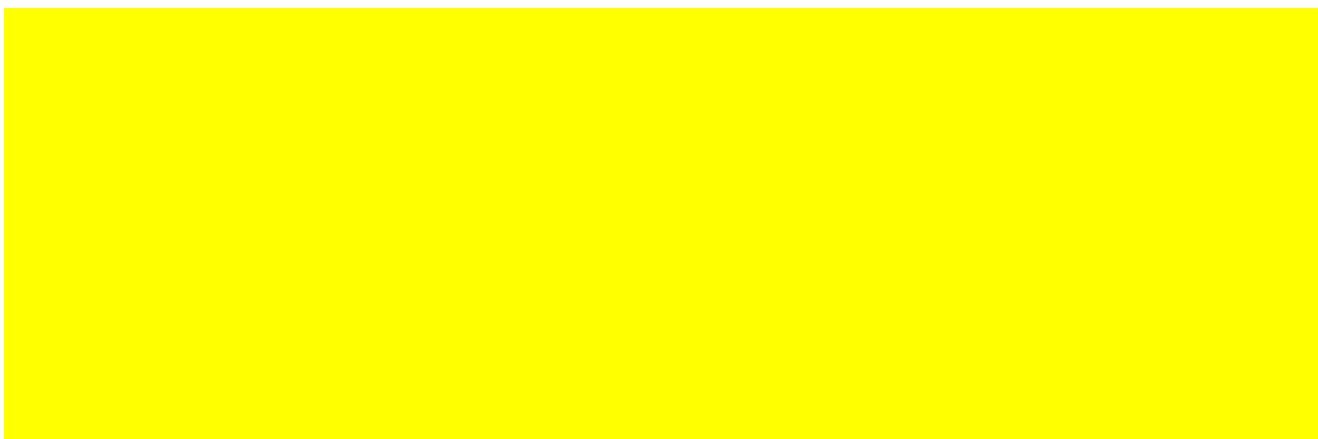
[REDACTED]

Tabela 29. Wyniki analizy wrażliwości [REDACTED]

Wariant analizy	ICUR [zł]	Zmiana względem scenariusza podstawowego
[REDACTED]	[REDACTED]	↓
[REDACTED]	[REDACTED]	↓
[REDACTED]	[REDACTED]	↓
[REDACTED]	[REDACTED]	↓
[REDACTED]	[REDACTED]	↓
[REDACTED]	[REDACTED]	↓

⁹ 190 380 zł/QALY

Wariant analizy	ICUR [zł]	Zmiana względem scenariusza podstawowego
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



Rysunek 4. [Redacted]

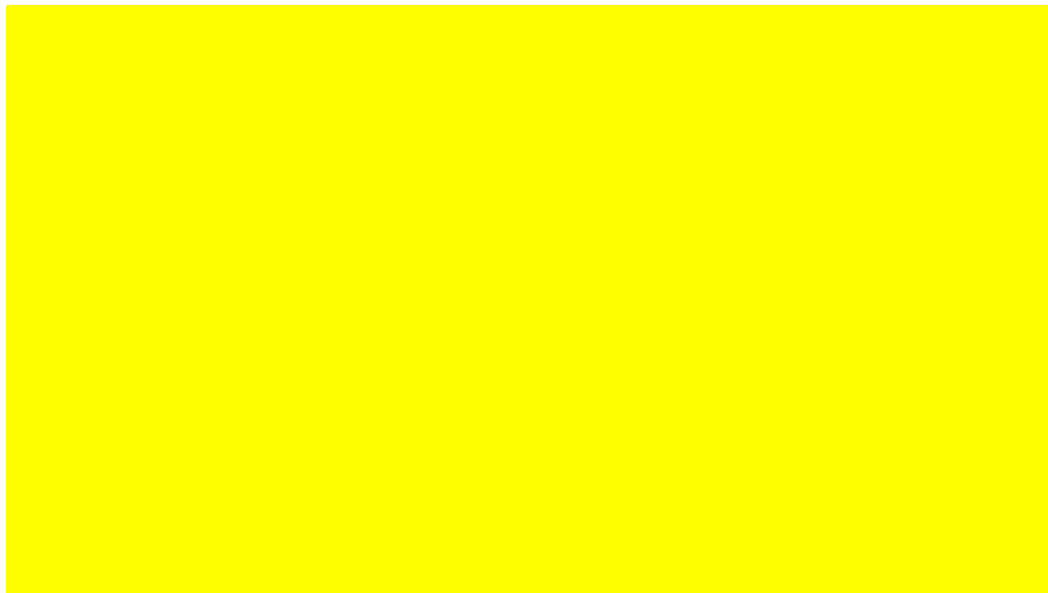


Rysunek 5. [Redacted]

5.2.3.2. Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono analizę probabilistyczną (1000 iteracji). W perspektywie płatnika publicznego prawdopodobieństwo, że interwencja jest efektywna kosztowo wynosi:

Wyniki PSA [redacted] zostały przedstawione na wykresach poniżej.



Rysunek 6.



Rysunek 7.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	Populacja określona we wniosku dotyczy pacjentów z uogólnioną miastenią, [redacted]. W ramach AE wnioskodawca nie wskazał, czy dane dot. skuteczności zostały uwzględnione dla populacji ogólnej z badania czy populacji odpowiadającej zapisom programu lekowego. [redacted]
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wnioskodawca przedstawił dodatkowe porównanie RAW z EFG.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Dla porównania RAW z SoC wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów użyteczności. Dla porównania RAW z EFG wnioskodawca przedstawił zestawienie kosztów konsekwencji. Wnioskodawca wybór techniki analitycznej argumentował brakiem badań bezpośrednio porównujących obie technologie, a także znaczną heterogenicznością pomiędzy badaniami, uniemożliwiającą przeprowadzenie porównania pośredniego. Wskazał także, iż wnioski z przedstawionej analizy MAIC dla RAW+SoC vs EFG+SoC są ograniczone z uwagi na dostępne dane po stronie EFG (m.in. niestabilność efektu oraz brak danych dla obserwacji po 26 tyg.)
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	NIE	Wnioskodawca wskazał, iż analizy zostały przeprowadzone z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej. Należy mieć jednak na uwadze, iż w ramach perspektywy NFZ wnioskodawca uwzględnił parametry właściwe dla perspektywy społecznej takie jak koszty utraconej produktywności opiekunów, bądź też obniżenie użyteczności dla opiekunów chorych na miastenię. Mając powyższe na uwadze Analitycy agencji przeprowadzili analizę scenariuszową w ramach której nie uwzględniono parametrów właściwych dla perspektywy wspólnej (patrz rozdz. 5.3.1. niniejszej AWA).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Wnioskodawca przyjął horyzont dożywności (30 lat). W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca testował także horyzonty 5-letni oraz 40-letni.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	?	Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizy wrażliwości deterministyczną oraz probabilistyczną jedynie dla porównania z SoC. Dla porównania z EFG wnioskodawca nie przedstawił analizy wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 1.8):

„Analizę ekonomiczną przeprowadzono w dożywotnym horyzoncie, co wynika z charakteru analizowanego problemu zdrowotnego i jest zgodne z wytycznymi AOTMiT. Horyzont analizy ekonomicznej przekracza okres obserwacji w badaniach co wiąże się z niepewnością dotyczącą długookresowej skuteczności. Niemniej jednak niepewność co do długoterminowego efektu leczenia RAW nie stanowi znaczącego ograniczenia analizy, z uwagi na kontynuację badania CHAMPION MG podczas fazy extension potwierdzającą utrzymywanie się skuteczności RAW w czasie”.

Komentarz Analityków Agencji

Wnioskodawca nie przeprowadził analizy wrażliwości dla porównania z EFG. Należy mieć jednak na uwadze, iż ze względu na znaczną heterogeniczność badań, wnioskodawca przedstawił zestawienie kosztów konsekwencji.

Ponadto wnioskodawca uwzględnił perspektywę wspólną jako jeden z wariantów analizy wrażliwości, tym samym w modelu wnioskodawcy nie uwzględniono możliwości testowania pozostałych parametrów z perspektywy wspólnej.

Mając na uwadze uwzględnienie przez wnioskodawcę w ramach porównania z SoC w analizie podstawowej w perspektywie płatnika publicznego parametrów właściwych dla perspektywy społecznej, tj.:

- uwzględnienie kosztów utraconej produktywności dla opiekunów chorych na miastenię,
- uwzględnienie kosztów związanych z bezrobociem chorych na miastenię i ich opiekunów,
- obniżenie użyteczności dla opiekunów chorych na miastenię,

analizy Agencji przeprowadzili obliczenia własne, w ramach których uwzględniono scenariusz, w którym nie uwzględniono wpływu żadnego z ww. parametrów. Pozostałe parametry analizy pozostały niezmiennicze względem analizy podstawowej wnioskodawcy.

Wyniki przeprowadzonych przez analityków Agencji obliczeń własnych w ramach porównania RAW z SoC wykazały

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 1.8):

„Kluczowe dane do modelu opierały się na wynikach badania CHAMPION MG. Zgodnie z charakterem dostępnych długoterminowych danych dla rawulizumabu założono, iż wyniki MG-ADL uzyskane w trakcie pierwszych sześciu miesięcy terapii zostaną utrzymane na stałym poziomie [32,78]. Natomiast z uwagi na brak długoterminowych danych empirycznych dotyczących trajektorii MG-ADL w przypadku terapii standardowej, przyjęto dla tych pacjentów stopniowy roczny wzrost MG-ADL o 0,5 pkt, do osiągnięcia maksymalnego wyniku wynoszącego 21 pkt. Dla pacjentów, którzy przegrali stosowanie rawulizumabu, zwiększanie się poziomu MG-ADL rozpoczyna się po roku od dyskontynuacji leczenia. Założenia te szczegółowo testowano w ramach analizy wrażliwości (warianty 12-17); sprawdzono także scenariusz, który zakłada, że pacjenci stosujący terapię standardową powracają do wyjściowej wartości MG-ADL po upływie 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia lub po roku od przerwaniu stosowania (wariant 18)”.

Komentarz Analityków Agencji

Populacja określona we wniosku dotyczy pacjentów z uogólnioną miastenią, W ramach AE wnioskodawca nie wskazał, czy dane dot. skuteczności zostały uwzględnione dla populacji ogólnej z badania czy populacji odpowiadającej zapisom programu lekowego.

Wnioskodawca ekstrapolował dane dotyczące skuteczności terapii na horyzont 30-letni (dostępne dane obejmują okres obserwacji wynoszący [redacted]).

Brak badań bezpośrednio porównujących RAW z EFG.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca wskazał, iż w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu.

Przeprowadzono również testowanie poprawności wyników przy celowej zmianie wartości parametrów – zmieniano wartości poszczególnych parametrów modelu i sprawdzono czy w modelu nastąpiły oczekiwane zmiany w oszacowaniu kosztów lub wyników zdrowotnych. W ramach walidacji wewnętrznej przeanalizowano również wyniki deterministycznej analizy wrażliwości, sprawdzając czy modyfikacja parametrów prowadziła do oczekiwanych zmian w wynikach końcowych analizy ekonomicznej.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca nie przedstawił walidacji zewnętrznej.

Walidacja konwergencji

Wnioskodawca wskazał, że w zakresie walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dla ocenianego problemu decyzyjnego, zidentyfikowano 1 analizę ekonomiczną Parthan 2022 (abstrakt konferencyjny). W analizie minimalizacji bezpośrednich kosztów medycznych z perspektywy płatnika publicznego w Stanach Zjednoczonych, przy założeniu jednakowej skuteczności rawulizumabu i ekulizumabu. Horyzont czasowy 20-letni, dyskontowanie kosztów na poziomie 3,0%. Uwzględniono koszty leków, zdarzeń klinicznych (zaostrzeń choroby lub przełomów miastenicznych) oraz zwiększonej śmiertelności w razie wystąpienia przełomu.

Wnioskodawca skrótowo przedstawił wyniki (zastosowanie rawulizumabu w porównaniu do ekulizumabu generuje oszczędności na poziomie: 26,5% w ciągu pierwszych 3 lat, 29,6% w ciągu całego 20-letniego horyzontu czasowego), wskazując iż ekulizumab nie jest technologią finansowaną w Polsce.

Komentarz Agencji

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Pomimo braku przedstawienia walidacji zewnętrznej wyniki w dłuższym okresie obserwacji wskazują na utrzymywanie się uzyskanego efektu w czasie obserwacji wynoszącym 60 tyg.

W pozostałym zakresie walidację przeprowadzoną przez wnioskodawcę można uznać za wystarczającą.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W związku z pozyskaniem realnej ceny dla komparatora przeprowadzono dodatkowe oszacowania z uwzględnieniem alternatywnego kosztu technologii opcjonalnych.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 31. Wyniki analizy kosztów konsekwencji [Redacted] – oszacowania analityków Agencji

Parametr	RAW + SoC	[Redacted]
Koszty zakupu leków [zł]	[Redacted]	[Redacted]
Koszty podania leków [zł]	[Redacted]	[Redacted]
Koszty kwalifikacji, monitorowania i diagnostyki w programie lekowym [zł]	[Redacted]	[Redacted]
Koszty leczenia zdarzeń klinicznych i niepożądanych	[Redacted]	[Redacted]
Łączne koszty [zł]	[Redacted]	[Redacted]
Efekty zdrowotne [QALY]	[Redacted]	[Redacted]
Koszt uzyskanego QALY [zł/QALY]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę użyteczności kosztów dla porównania RAW vs SOC, w ramach której porównano zastosowanie produktu leczniczego Ultomiris (+SoC) z SoC (30-letnim).

W perspektywie płatnika publicznego oszacowany ICUR wyniósł:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dla porównania RAW z EFG przedstawił zestawienie kosztów i konsekwencji w dwuletnim horyzoncie czasowym.

[REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowo, w związku z pozyskaniem realnej ceny dla komparatorów przeprowadzono również dodatkowe oszacowania z uwzględnieniem alternatywnego kosztu technologii opcjonalnych.

[REDACTED]

Do głównych ograniczeń analizy należą:

- brak odniesienia się do danych niepublikowanych przedstawionych w AKL [REDACTED]
[REDACTED];
[REDACTED]
- brak analizy wrażliwości dla porównania RAW z EFG;
- ekstrapolacja danych dotyczących skuteczności terapii na horyzont 30-letni (dostępne dane obejmują okres obserwacji wynoszący [REDACTED]).

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Analizę wpływu na budżet płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych przeprowadzono w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku wprowadzenia finansowania terapii rawulizumabem (RAW) w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholin, u osób spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego B.157: „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastenii (G70.0)”, który został zatwierdzony przez Ministerstwo Zdrowia w kwietniu 2024 roku”.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenci).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Populacja

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci (≥ 18 lat) z rozpoznaną miastenią uogólnioną klasy [REDACTED], seropozytywną na podstawie dodatniego wyniku testu na obecność przeciwciał przeciw receptorowi acetylocholin (AChR) [REDACTED], u których objawy utrzymują się [REDACTED]

Pełna charakterystyka populacji docelowej została określona zapisami projektu programu lekowego B.157. „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastenii (G70.0)”.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący, zakładający brak refundacji rawulizumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z gMG, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholin.

Scenariusz nowy zakłada refundację rawulizumabu od stycznia 2025 r. w leczeniu dorosłych pacjentów z gMG, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholin, u osób spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego B.157, w ramach istniejącej grupy limitowej (1285.0, Rawulizumab).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Oszacowanie populacji docelowej wnioskodawca oparł na danych epidemiologicznych oraz NFZ. Wnioskodawca porównał uzyskane wartości i konserwatywnie uwzględnił oszacowanie populacji na podstawie danych NFZ, mając na uwadze, iż oszacowana populacja na podstawie danych epidemiologicznych jest zaniżona.

Tabela 32. Etapy oszacowania liczebności populacji w AWB

Populacja	Wartość	Sposób kalkulacji	Źródła danych
Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym ICD-10: G70 lub G70.0	9 809	-	OT.4211.1.2023
Odsetek pacjentów dorosłych z miastenią	~98%	=8 379/8 528	DANE NZF
Szacowana liczba pacjentów dorosłych z MG	9 638	=9 809 x ~98%	kalkulacja wnioskodawcy
Odsetek pacjentów z gMG	80%	-	Dresser 2021, Hehir 2019
Szacowana liczba pacjentów dorosłych z gMG	7 710	=9 638 x 80%	kalkulacja wnioskodawcy
Przeciwciała anti-AChR	85% (80-90%)	Średnia na podstawie zidentyfikowanych danych	Dresser 2021, Hehir 2019, Hehir 2018, Kostera-Pruszczyk 2013, McGrogan 2010, Raport AD MERITUM 2023, Salari 2021, Strugalska-Cynowska 2018
Szacowana liczba dorosłych pacjentów z gMG, u których występują przeciwciała przeciw AChR	6 554 (6 168-6 939)	=7 710 x 85% (80-90%)	kalkulacja wnioskodawcy

Dawkowanie

Dawkowanie technologii ocenianej oparto o informacje zawarte w ChPL Ultomiris.

Zalecany schemat dawkowania rawulizumabu obejmuje podanie dawki nasycającej drogą infuzji dożylniej, a następnie podawanie tą samą drogą dawek podtrzymujących. Podawane dawki należy określić w oparciu o masę ciała pacjenta. U dorosłych pacjentów (dawki podtrzymujące należy podawać co 8 tygodni, rozpoczynając po 2 tygodniach od podania dawki nasycającej).

Rawulizumab musi być podawany przez osobę z fachowego personelu medycznego, pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z zaburzeniami hematologicznymi, zaburzeniami nerek, zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi lub zaburzeniami neurozapalnymi.

Tabela 33. Schemat dawkowania rawulizumabu w oparciu o masę ciała u dorosłych

Zakres masy ciała [kg]	Dawka nasycająca [mg]	Dawka podtrzymująca [mg]*	Odstęp między dawkami
od ≥40 do <60	2 400	3 000	Co 8 tygodni
od ≥60 do <100	2 700	3 300	Co 8 tygodni
≥100	3 000	3 600	Co 8 tygodni

* Pierwszą dawkę podtrzymującą podaje się 2 tygodnie po dawce nasycającej

Koszty

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy uwzględniono następujące koszty:

- koszty wnioskowanej technologii,
- koszty podania leku w ramach programu lekowego,
- koszty kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania w ramach programu lekowego,
- koszty terapii standardowej,
- koszty monitorowania pacjentów stosujących terapię standardową,

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Program lekowy B.157 wszedł w życie zgodnie z obwieszczeniem MZ od 1 kwietnia 2024. Tym samym nie są dostępne dane umożliwiające weryfikację aktualnej i przyszłej sprzedaży substancji czynnych dostępnych w ramach programu tj. EFG i RTX. Dane dotyczące liczby pacjentów, u których sprawozdano kod główny lub współwystępujący wg ICD-10: G70.0 oraz produkt jednostkowy związany z przetoczeniem immunoglobulin lub plazmaferezą wskazują, iż liczebność pacjentów wg tych danych [redacted]
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	[redacted]	[redacted]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.2 niniejszej AWA
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.2 niniejszej AWA
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, w ramach której testował wpływ kluczowych parametrów na wyniki modelu.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację);

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca w ramach rozdziału ograniczenia nie przedstawił konkretnych ograniczeń.

Do ograniczeń modelu wnioskodawcy należą przede wszystkim krótki czas funkcjonowania programu lekowego B.157, tym samym nie jest możliwe wykorzystanie danych NFZ dotyczących funkcjonowania programu.

Dodatkowo wnioskodawca w swojej analizie założył stopniowe włączanie pacjentów do programu, przy czym wskazał, iż [redacted]

Należy zauważyć jednak, że horyzont AWB wnioskodawcy obejmuje jedynie 2 pierwsze lata, co może wiązać się z większą niepewnością wyników.

Ankietowana przez Agencję ekspertka kliniczna wskazała liczebność populacji docelowej w ocenianym programie lekowym na 200 pacjentów w I roku, a następnie ok. 20 nowych zachorowań (pacjentów kwalifikujących się do programu) rocznie [redacted]

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości. Poza wariantami minimalnym oraz maksymalnym testował także wpływ na wyniki następujących parametrów:

- alternatywne tempo włączania pacjentów do PL,
- rozkład masy ciała z badania CHAMPION MG,
- minimalny koszt monitorowania SoC,
- maksymalny koszt monitorowania SoC,

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza wrażliwości wnioskodawcy z perspektywy płatnika publicznego

Parametr	[redacted]				[redacted]			
	I rok	% zmiany	II rok	% zmiany	I rok	% zmiany	II rok	% zmiany
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz minimalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz maksymalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W związku z pozyskaniem realnej ceny dla komparatora przeprowadzono dodatkowe oszacowania z uwzględnieniem alternatywnego kosztu technologii opcjonalnych.

[redacted]

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet [redacted] – oszacowania analityków Agencji

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [redacted]	
	I rok	II rok
Scenariusz istniejący		
Koszty wnioskowanego leku [mln zł]	█	█
Koszty pozostałe [mln zł]	█	█
Koszty sumaryczne [mln zł]	█	█
Scenariusz nowy		
Koszty wnioskowanego leku [mln zł]	█	█
Koszty pozostałe [mln zł]	█	█
Koszty sumaryczne [mln zł]	█	█
Koszty inkrementalne		
Koszty wnioskowanego leku [mln zł]	█	█
Koszty pozostałe [mln zł]	█	█
Koszty sumaryczne [mln zł]	█	█

6.4. Komentarz Agencji

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Ultomiris spowoduje różnicę w wydatkach:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Jako ograniczenie analizy należy wskazać niepewność przyszłych udziałów w uzgodnionym PL, szczególnie mając na uwadze krótki czas funkcjonowania programu. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, na przyjęcie przez wnioskodawcę 2-letniego horyzontu czasowego [redacted]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował wygenerowanie oszczędności poprzez wprowadzenie do refundacji pierwszego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu w związku z wygaśnięciem ochrony patentowej leku oryginalnego i/lub aktualną rejestracją odpowiedników w EMA (tj. produkty generyczne). Oszczędności te będą dotyczyć leków z następujących grup limitowych:

[Redacted list of drug groups]

Uzyskano przesunięcie podstawy limitu na cenę hurtową pierwszego odpowiednika (w przypadku wprowadzenia kolejnych odpowiedników podstawa limitu nie może być wyższa niż cena hurtowa za DDD pierwszego odpowiednika, co w konsekwencji gwarantuje uzyskanie co najmniej 25% poziomu oszczędności dla płatnika publicznego). Prowadzi to do oszczędności w wysokości [Redacted]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

W ramach zlecenia MZ zawarto dodatkową prośbę dotyczącą rozważenia skutków klinicznych i ekonomicznych ujednoczenia zapisów programu lekowego B.157 w zakresie kryteriów kwalifikacji

Nie zidentyfikowano danych dotyczących liczby bądź odsetka pacjentów. W raporcie EMA Vyvgart z dnia 23 czerwca 2022 r., wskazano, iż w badaniu ARGX-113-1704 odsetki pacjentów z MG-ADL w zakresie 5-7 miało w grupie pacjentów stosujących EFG ok.12%, natomiast w ramieniu PLC ok. 9% pacjentów. Mając na uwadze ww. dane można przyjąć, pacjentów z wynikiem MG

Poniżej przedstawiono uwagi do zapisów programu lekowego.

Tabela 39. Uwagi do zapisów PL

Obszar Programu Lekowego	Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Słowik Konsultantka Krajowa w dziedzinie neurologii	Komentarz analityka
Kryteria kwalifikacji		
Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia		Wytyczne kliniczne wskazują na zasadność monitorowania skuteczności m.in. przy pomocy MG-ADL, QMG MG-QoL-15r.. Nie wskazano punktów czasowych oceny. W opinii analityków, dodatkowymi punktami mogącymi podlegać ocenie jest zmiana wyniku wgskali QMG (jest to ocena prowadzona przez lekarza) oraz oceny jakości życia w miastemii ogółem MG-QoL-15r.
Zmiana leczenia		

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Ultomirisu (rawulizumabu) we wskazaniu leczenia dorosłych pacjentów z uogólnioną postacią miastenii, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholino (AChR) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/home.html>
- Nowa Zelandia – <https://pharmac.govt.nz/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 11.07.2024 r. przy zastosowaniu Ultomiris/ravulizumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną, 1 pozytywną warunkową oraz jedną negatywną. Dodatkowo, raport G-BA 2023 stwierdza, że dodatkowa korzyść w porównaniu do komparatorów (EKU i EFG) nie została udowodniona dla dorosłych pacjentów z AChR-Ab(+). W rekomendacji pozytywnej HAS 2023 zwraca się głównie uwagę na dodatkową korzyść stosowania RAW w skojarzeniu ze standardową terapią w porównaniu do placebo. W rekomendacji negatywnej CADTH 2023 zwraca się głównie uwagę na brak porównania z takimi komparatorami jak RTX, IVIg i PE. W rekomendacji pozytywnej warunkowej ZIN 2023 zauważono, że RAW wykazuje podobną skuteczność co obecnie refundowany w Holandii EKU. W rekomendacji ZIN 2023 jako warunek wskazano obniżenie ceny RAW do co najmniej do poziomu EKU.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 40. Rekomendacje refundacyjne dla Ultomiris (rawulizumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2024 (obecnie CDA-AMC, Kanada)	Dorośli pacjenci z AChR-Ab(+) gMG	<p><u>Rekomendacja negatywna.</u></p> <p>Powód wydania rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pomimo poprawy w wykonywaniu czynności codziennych i ciężkości choroby, zaobserwowano niepewność optymalizacji terapii immunosupresyjnej dla PLC i RAW • nie stwierdzono jaki odsetek pacjentów w badaniu CHAMPION miał chorobę oporną na leczenie immunosupresyjne, w związku z czym nie jest pewne jaki będzie miał wpływ na tę grupę pacjentów • nie przeprowadzono porównania RAW z innymi komparatorami stosowanymi w praktyce klinicznej jak RTX, IVIg i PE <p>Wskazano następujące ograniczenia przedłożonej analizy wpływu na budżet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badanie CHAMPION miało węższe kryteria włączenia; • nie przeprowadzono porównania z komparatorami, np. rytuksymabem, IVIg i PE; • nie doszacowano kosztów RAW i EKU, ze względu na wykluczenie kosztów standardowej opieki; • przeszacowano udział EKU • niepewność częstości występowania MG i pacjentów, u których możliwe będzie finansowanie terapii • niepewność wielkości przyjmowania RAW • niepewność udziałów RAW <p>Lek obecnie w trakcie ponownej oceny.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
G-BA 2023 (Niemcy)	Terapia add-on w leczeniu gMG u dorosłych pacjentów z AChR-Ab(+)	<p><u>Dodatkowa korzyść w stosunku do komparatorów nie została udowodniona.</u></p> <p>Dla terapii typu add-on jako komparator przyjęto EKU lub EFG, jednak z porównania nie można było wyciągnąć wniosków dot. populacji pacjentów z chorobą oporną na leczenie ze względu na brak jednorodności populacji.</p> <p><u>Brak możliwych do oceny wyników dla istotnych klinicznie punktów końcowych.</u></p> <p>G-BA uważa, że wyniki z badania CHAMPION nie mogą stanowić podstawy do wyciągnięcia wniosków o dodatkowej korzyści RAW, gdyż PLC + terapia standardowa nie stanowią obecnie odpowiedniego komparatora.</p> <ul style="list-style-type: none"> Dla porównania pośredniego RAW vs EKU, badania CHAMPION i REGAIN różnią się populacją: REGAIN – jedynie pacjenci z chorobą oporną na leczenie, natomiast CHAMPION – niezależnie od oporności (wnioskodawca określił, że 38% pacjentów nie miało odpornej na leczenie gMG).
HAS 2023 (Francja)	Terapia typu add-on w leczeniu gMG u dorosłych pacjentów z AChR-Ab(+), którzy wciąż wykazują objawy choroby pomimo leczenia	<p><u>Rekomendacja pozytywna.</u></p> <p>HAS wskazuje, że RAW stosowany w I linii w skojarzeniu z terapią standardową (włącznie z I linią leków immunosupresyjnych). Ze względu na brak adekwatnych danych, nie jest możliwe porównanie terapii RAW z RTX oraz lekami immunosupresyjnymi II linii jak EKU i EFG.</p> <p><u>Korzyść terapeutyczna – Service Médical Rendu (SMR)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Do stosowania jako terapia typu add-on, również do I linii leczenia immunosupresyjnego, u dorosłych pacjentów z gMG z AChR-Ab(+), którzy wykazują symptomy choroby pomimo leczenia. <p><u>Dodatkowa korzyść terapeutyczna – Amélioration du service médical rendu (ASMR)</u></p> <p>Biorąc pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wykazano wyższość RAW nad PLC pod względem wyniku całkowitym MG-ADL po 26 tygodniach (pierwszorzędowy punkt końcowy), przy umiarkowanym sile efektu poniżej 2 punktowej istotności klinicznej : -1,6 pkt. (0,49) (95% CI [- 2,6 ; - 0,7], p = 0,0009) Zmiana całkowitego wyniku MGQ o -2,0 pkt (0.59); (95% CI = [-3,2; -0,8], p = 0.0009) Odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną (5≥pkt. redukcja w całkowitym wyniku MGQ): 30,0% versus 11,3%; OR = 3,35; (95% CI [1,44; 7,78], p = 0,0052). <p>Pomimo:</p> <ul style="list-style-type: none"> braku wykazania wyższości RAW nad PLC w poprawie jakości życia niepewności skuteczności długoterminowej braku porównania pomiędzy RTX lub EKU, mimo możliwości porównania, a także braku porównania z EFG (ze względu na równoległe przeprowadzanie analiz) <p>Komitet uważa, że Ultomiris (RAW) w skojarzeniu z terapią standardową, zapewnia niewielką kliniczną wartość dodaną.</p>
ZIN 2023 (Królestwo Niderlandów)	Terapia typu add-on w leczeniu opornej gMG u dorosłych pacjentów z AChR-Ab(+)	<p><u>Rekomendacja pozytywna warunkowa.</u></p> <p>Powód wydania rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> podobna skuteczność co EKU (obecnie refundowany), przy rzadszym podawaniu konieczność obniżenia kosztu co najmniej do poziomu EKU

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją leku Ultomiris (rawulizumab) w ramach programu lekowego B.157 „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastenii (ICD-10: G70.0)”. Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Wnioskiem zostały objęte dwie prezentacje:

- Ultomiris (rawulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 3 ml, GTIN: 05391527740179;
- Ultomiris (rawulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 11 ml, GTIN: 05391527740162

we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego. Objęcie leku obowiązywałoby w ramach istniejącej grupy limitowej 1285.0, Rawulizumab. Lek w ocenianym wskazaniu nie był wcześniej przedmiotem oceny Agencji.

Problem zdrowotny.

Miastenia (ang. *myasthenia gravis*, łac. *myasthenia gravis pseudoparalytica*, MG), jest nabytą chorobą autoimmunologiczną, cechującą się występowaniem autoprzeciwciał przeciw białkom złącza nerwowo-mięśniowego – receptorowi acetylocholiny (AChR) i receptorowej kinazie tyrozynowej swoistej dla mięśni (ang. *muscle, skeletal, receptor tyrosine kinase* – MuSK).

Zapadalność na miastenię (ICD-10 G70.0) wynosi około 1/33-250 000 osób, natomiast zachorowalność 1/5 000 w Europie. Przed 40 rokiem życia choroba dotyka przede wszystkim kobiet, natomiast po 50 r.ż. obserwuje się równy odsetek mężczyzn i kobiet. Głównym objawem jest słabość mięśni, z okresami zaostrzeń i remisji. W przypadku nasilonych objawów, możliwe jest wystąpienie zaburzeń oddechowych i połykania – stan taki nazywa się przełomem miastenicznym.

Miastenia jest chorobą przewlekłą, której objawy odczuwane są przez całe życie chorego. Pogorszenie następuje przy powtarzających się aktywnościach, infekcjach, wyższych temperaturach i stresie. W okresie remisji możliwe jest nawet całkowite ustąpienie objawów, kiedy to chorzy prowadzą normalny tryb życia.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla leku Ultomiris (rawulizumab) wskazał:

- Terapię standardową (SoC)
- efgartigimod alfa (EFG)

Wybór komparatorów uznano za zasady.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wnioskodawca w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa uwzględnił badanie RCT CHAMPION MG, w którym bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną rawulizumabu jako terapii dodatkowej do standardowego leczenia względem placebo podawanym łącznie z terapią standardową w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią, u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholiny. Dla populacji ITT wyniki uzyskane w 26 tygodniu obserwacji wskazują na istotną statystycznie przewagę RAW+SoC względem PLC+SoC w zakresie:

- zmiany oceny czynności dnia codziennego w miastenii w skali MG-ADL (pierwszorzędowy punkt końcowy) (MD= -1,6; 95% CI: -2,6; -0,7, p=0,0009),
- zmiany oceny nasilenia klinicznych objawów miastenii w skali QMG (MD=-2,0, 95% CI:-3,2; -0,8, p=0,0009) oraz
- odpowiedzi na leczenie wg skali QMG zdefiniowanej jako poprawa ≥ 5 pkt (OR=3,42, 95% CI: 1,53; 7,64, p=0,003).

Dla punktów końcowych oceniających jakość życia tj. ocena jakości życia w miastenii ogółem MG-QoL-15r (MD=-1,7, 95% CI:-3,4; 0,1, p=0,0636) oraz ocena objawów neurologicznych wg Neuro-QoL-Fatigue (MD=-2,2, 95% CI:-6,9; 2,6, p nominalne=0,3734) kierunek zmian był na korzyść rawulizumabu.

Warto przy tym zauważyć, że pomimo iż odnotowano IS różnicę w zakresie średniej zmiany wyniku wg MG-ADL, nie odnotowano IS różnicy pod względem odsetków pacjentów, u których uzyskano ≥ 2 pkt. poprawę odpowiedzi na leczenie wg skali MG-ADL, co najmniej 2 punktowa odpowiedź ww. skali stanowi kryterium oceny skuteczności w aktualnym PL B.157.

Wyniki długoterminowej oceny skuteczności odnotowane w 60 tyg. obserwacji wskazują na utrzymanie efektu klinicznego RAW w czasie. W 60 tygodniu (26 tyg. RCT + 34 tyg. OLE) obserwacji w grupie pacjentów stosujących RAW + SoC (RAW→RAW oraz PLC →RAW) w fazie przedłużonej odnotowano istotną statystycznie poprawę względem wartości wyjściowych na początku badania w zakresie MG-ADL, QMG, MG-QoL-15r oraz Neuro-QoL-Fatigue. Wyniki dla MG-ADL oraz QMG były istotne klinicznie. Przejście z ramienia PLC+SoC na RAW+SoC wiązało się z istotnie statystyczną poprawą w zakresie ww. 4 punktów końcowych. Dla QMG odnotowana zmiana była istotna klinicznie.

W celu porównania rawulizumabu względem efgartigimod alfa przeprowadzono porównanie pośrednie z wykorzystaniem metody MAIC, uwzględniono pierwszorzędowy punkt końcowy. Z uwagi na odnotowaną heterogeniczność wnioskowanie jest ograniczone.

. Powyższa zmienność została również zaobserwowana w wynikach włączonych metaanaliz sieciowych, gdzie odnotowano rozbieżność wniosków płynących w zakresie względnej skuteczności RAW oraz EFG dla punktów końcowych MG-ADL oraz QMG – odnotowano większą skuteczność RAW względem EFG lub EFG względem RAW, w zależności od uwzględnionego punktu czasowego dla EFG. We wszystkich metaanalizach dla RAW uwzględniono wyniki uzyskane w 26 tygodniu.

W zakresie oceny efektywności praktycznej, dane są ograniczone – odnaleziono opis przypadku, RAW był skuteczny i dobrze tolerowany (nie odnotowano żadnych zdarzeń niepożądanych).

Analiza bezpieczeństwa

W zakresie oceny bezpieczeństwa przypadku wszystkich analizowanych punktów końcowych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy RAW+SoC względem PLC+SoC.

W ramach długoterminowej analizy bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę rawulizumabu podczas randomizowanego okresu badania (RCP) lub fazy przedłużonej. (OLE).

Wśród pacjentów leczonych przez 60 tyg. odnotowano wystąpienie 4 przypadków zgonów,

Wszystkie odnotowane zgony były uznane za niezwiązane z zastosowanym leczeniem.

W AKL wnioskodawcy wskazano, że przeprowadzenie porównania dla RAW względem EFG w zakresie bezpieczeństwa nie było możliwe z uwagi na to, że wyniki oceny bezpieczeństwa uwzględnione w badaniu ADAPT po stronie EFG nie zostały przedstawione dla podgrupy z AChR-Ab+. W ramach włączonych opracowań wtórnych wskazano, że nie było IS różnic pomiędzy RAW a EFG w zakresie zdarzeń niepożądanych, ww. porównania pośrednie były jednak ograniczone ze względu na heterogeniczność w zakresie m.in. charakterystyki populacji.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę użyteczności kosztów dla porównania RAW vs SOC, w ramach której porównano zastosowanie produktu leczniczego Ultomiris (+SoC) z SoC (30-letnim).

W perspektywie płatnika publicznego oszacowany ICUR wyniósł:

[REDACTED]

[REDACTED]

Dla porównania RAW z EFG przedstawił zestawienie kosztów i konsekwencji w dwuletnim horyzoncie czasowym.

[REDACTED]

[REDACTED]

Dodatkowo, w związku z pozyskaniem realnej ceny dla komparatorów przeprowadzono również dodatkowe oszacowania z uwzględnieniem alternatywnego kosztu technologii opcjonalnych.

[REDACTED]

Do głównych ograniczeń analizy należą:

- brak odniesienia się do danych niepublikowanych przedstawionych w AKL [REDACTED];
- brak analizy wrażliwości dla porównania RAW z EFG;
- ekstrapolacja danych dotyczących skuteczności terapii na horyzont 30-letni (dostępne dane obejmują okres obserwacji wynoszący [REDACTED]).

W związku z wykazaniem wyższości nad jednym z komparatorów tj. placebo stosowanym łącznie z leczeniem standardowym (PLC+SoC) w badaniu CHAMPION MG w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog¹¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z przeprowadzoną probabilistyczną analizą wrażliwości prawdopodobieństwo uzyskania kosztowej efektywności wynosi [REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Ultomiris spowoduje różnicę w wydatkach:

- [REDACTED]

¹¹ 190 380 zł/QALY

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Jako ograniczenie analizy należy wskazać niepewność przyszłych udziałów w uzgodnionym PL, szczególnie mając na uwadze krótki czas funkcjonowania programu. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, na przyjęcie przez wnioskodawcę 2-letniego horyzontu czasowego [REDACTED]

Uwagi do zapisów programu lekowego

W ramach zlecenia MZ zawarto dodatkową prośbę dotyczącą rozważenia skutków klinicznych i ekonomicznych ujednoczenia zapisów programu lekowego B.157 w zakresie kryteriów kwalifikacji [REDACTED]

Nie zidentyfikowano danych dotyczących liczby bądź odsetka pacjentów [REDACTED]. W raporcie EMA Vyvgart z 23 czerwca 2022 r., wskazano, iż w badaniu ARGX-113-1704 odsetki pacjentów z MG-ADL w zakresie 5-7 miało w grupie pacjentów stosujących EFG ok.12%, natomiast w ramieniu PLC ok. 9% pacjentów. Mając na uwadze ww. dane można przyjąć, iż [REDACTED]

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną, 1 pozytywną warunkową oraz jedną negatywną. Dodatkowo, raport G-BA 2023 stwierdza, że dodatkowa korzyść w porównaniu do komparatorów (EKU i EFG) nie została udowodniona dla dorosłych pacjentów z AChR-Ab(+). W rekomendacji pozytywnej HAS 2023 zwraca się głównie uwagę na dodatkową korzyść stosowania RAW w skojarzeniu ze standardową terapią w porównaniu do placebo. W rekomendacji negatywnej CADTH 2023 zwraca się głównie uwagę na brak porównania z takimi komparatorami jak RTX, IVIg i PE. W rekomendacji pozytywnej warunkowej ZIN 2023 zauważono, że RAW wykazuje podobną skuteczność co obecnie refundowany w Holandii EKU. W rekomendacji ZIN 2023 jako warunek wskazano obniżenie ceny RAW do co najmniej do poziomu EKU.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Brill 2023
Bril, V., Shin, J. H., Silvestri, N., Winkley, J., Gordon, A., Suzuki, Y., Aguzzi, R. and Frick, G. Ravulizumab in Adults with Generalized Myasthenia Gravis: A Sub-Analysis of the Phase 3 CHAMPION MG Study According to Chronic IVIg Use at Study Entry. *Neurology*. 2023. 100(17 Supplement 2)
- Bril 2024
Bril V, Howard JF Jr, Karam C, De Bleecker JL, Murai H, Utsugisawa K, Ulrichs P, Brauer E, Zhao S, Mantegazza R, Vu T; ADAPT Study Group. Effect of efgartigimod on muscle group subdomains in participants with generalized myasthenia gravis: post hoc analyses of the phase 3 pivotal ADAPT study. *Eur J Neurol*. 2024 Jan;31(1):e16098. doi: 10.1111/ene.16098.
- Chen 2023
Chen H, Qiu Y, Yin Z, Wang Z, Tang Y, Ni H, Lu J, Chen Z, Kong Y, Wang Z. Efficacy and safety of the innovative monoclonal antibodies in adults with generalized myasthenia gravis: a Bayesian network analysis. *Front Immunol*. 2023 Nov 8;14:1280226. doi: 10.3389/fimmu.2023.1280226.
- Dewilde 2023
Dewilde, S., Qi, C. Z., Phillips, G., Iannazzo, S. and Janssen, M. F. Association Between Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living (MG-ADL) and EQ-5D-5L Utility Values: The Additional Effect of Efgartigimod on Utilities. *Advances in Therapy*. 2023. 40(4):1818-1829.
- EMA 2022
EMA Assessment report Ultomiris International non-proprietary name: ravulizumab; EMA/686052/2022; https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ultomiris-h-c-004954-ii-0026-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- Howard 2021
Howard, J. F., Jr., Brill, V., Vu, T., Karam, C., Peric, S., Margania, T., Murai, H., Bilinska, M., Shakarishvili, R., Smilowski, M., Guglietta, A., Ulrichs, P., Vangeneugden, T., Utsugisawa, K., Verschuuren, J. and Mantegazza, R. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurology*. 2021. 20(7):526-536; (korekta: *The lancet*. 2021. *Neurology*. Vol.20(8):e5p).
- Howard 2024
Howard, J. F., Jr., Vu, T., Mantegazza, R., Kushlaf, H., Suzuki, S., Wiendl, H., Beasley, K. N., Liao, S. and Meisel, A. Efficacy of ravulizumab in patients with generalized myasthenia gravis by time from diagnosis: A post hoc subgroup analysis of the CHAMPION MG study. *Muscle & Nerve*. 2024. 69(5):556-565. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/mus.28044>
- Ma 2024
Ma Y, Nie X, Zhu G, Qi W, Hao L, Guo X. The Efficacy and Safety of Different Targeted Drugs for the Treatment of Generalized Myasthenia Gravis: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis. *CNS Drugs*. 2024 Feb;38(2):93-104. doi: 10.1007/s40263-024-01062-7.
- Meisel 2023
Meisel A, Annane D, Vu T, Mantegazza R, Katsuno M, Aguzzi R, Frick G, Gault L, Howard JF Jr; CHAMPION MG Study Group. Long-term efficacy and safety of ravulizumab in adults with anti-acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis: results from the phase 3 CHAMPION MG open-label extension. *J Neurol*. 2023 Aug;270(8):3862-3875. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10134722/pdf/415_2023_Article_11699.pdf
- Muppidi 2023
Muppidi, S., Narayanaswami, P., Meisel, A., Vu, T., Utsugisawa, K., Mantegazza, R., Beasley, K., Liao, S. and Howard, J. Achievement of Improved Post-Intervention Status in Patients with Generalized Myasthenia Gravis Treated with Ravulizumab during the CHAMPION MG Study. *Neurology*. 2023. 100(17 Supplement 2)
- Sacca 2023a
Sacca, Francesco; Pane, Chiara; Espinosa, Pablo Ezequiel; Sormani, Maria Pia; Signori, Alessio, Efficacy of innovative therapies in myasthenia gravis: A systematic review, meta-analysis and network meta-analysis, *European journal of neurology*, 2023. 30(12):3854-3867. doi: 10.1111/ene.15872
- Sacca 2024b
Sacca, F., Barnett, C., Vu, T., Peric, S., Phillips, G. A., Zhao, S., Qi, C. Z., Gelinias, D., Chiroli, S. and Verschuuren, Jgm. Efgartigimod improved health-related quality of life in generalized myasthenia gravis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study (ADAPT). *Journal of Neurology*. 2023. 270(4):2096-2105.

- Steen 2024 van Steen C, Celico L, Spaepen E, Hagenacker T, Meuth SG, Ruck T, Smith AG, Bodicoat DH, de Francesco M, Iannazzo S. Efgartigimod and Ravulizumab for Treating Acetylcholine Receptor Auto-antibody-Positive (AChR-Ab+) Generalized Myasthenia Gravis: Indirect Treatment Comparison. *Adv Ther.* 2024 Jun;41(6):2486-2499. doi: 10.1007/s12325-024-02856-3.
- Vu 2022 Vu T, Meisel A, Mantegazza R, et al. Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis. *NEJM Evid* 2022; 1 (5), DOI: 10.1056/EVIDoa2100066; <https://evidence.nejm.org/doi/pdf/10.1056/EVIDoa2100066>
- Vu 2023 Vu T., Ortiz S., Katsuno M., Annane D., Mantegazza R., Beasley K.N., Aguzzi R., Howard J.F., Ravulizumab pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with generalized myasthenia gravis. *Journal of Neurology* (2023) 270:3129–3137; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10188401/pdf/415_2023_Article_11617.pdf
- Vu 2024 Vu T., Mantegazza R, Annane D, Meisel A. et al. Long-term efficacy and safety of ravulizumab, a long-acting terminal complement inhibitor, in adults with AChR AB+ generalized myasthenia gravis: Final results from the phase 3 CHAMPION MG open-label extension. OP 010; S15 American Academy of Neurology 2024 (prezentacja); April 9, 2024 issue 102 (17_supplement_1)

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AWMF 2023** Association of the Scientific Medical Societies in Germany (Arbeitsgemeinschaft Der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - AWMF) 2023 https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-0871_S2k_Diagnostik-Therapie-myasthener-Syndrome_2023-05.pdf (data dostępu: 16.07.2024)
- Bleecker 2024** De Bleecker, J. L., Remiche, G., Alonso-Jiménez, A., Van Parys, V., Bissay, V., Delstanche, S., & Claeys, K. G. (2024). Recommendations for the management of myasthenia gravis in Belgium. *Acta neurologica Belgica*, 10.1007/s13760-024-02552-7. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s13760-024-02552-7>; <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s13760-024-02552-7.pdf> (data dostępu: 16.07.2024)
- CADTH 2023** CADTH Reimbursement Review Ravulizumab (Ultomiris) <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0740%20Ultomiris%20-%20CADTH%20Final%20Recommendation%20Final.pdf> (data dostępu: 17.07.2024)
- G-BA 2023** Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Ravulizumab (New therapeutic indication: myasthenia gravis, anti-AChR antibody-positive) https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-9439/2023-04-20_AM-RL-XII_Ravulizumab_D-878_TrG_EN.pdf (data dostępu: 16.07.2024)
- Gilhus 2024** Gilhus NE, Andersen H, Andersen LK, Boldingh M, Laakso S, Leopoldsdottir MO, Madsen S, Piehl F, Popperud TH, Punga AR, Schirakow L, Vissing J. Generalized myasthenia gravis with acetylcholine receptor antibodies: A guidance for treatment. *Eur J Neurol.* 2024 May;31(5):e16229. doi: 10.1111/ene.16229; <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ene.16229> (data dostępu: 16.07.2024)
- HAS 2023** AVIS SUR LES MÉDICAMENTS ravulizumab ULTOMIRIS 300 mg/3 mL, ULTOMIRIS 1 100 mg/11 mL, solution à diluer pour perfusion Nouvelle(s) indication(s) https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20061_ULTOMIRIS_myasthenie_PIC_EI_AvisDef_CT20061.pdf (data dostępu: 16.07.2024)
- IQWIG 2023** Ravulizumab (generalized myasthenia gravis) Benefit assessment according to §35a SGB V1 https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20061_ULTOMIRIS_myasthenie_PIC_EI_AvisDef_CT20061.pdf (data dostępu: 16.07.2024)
- Konsensus Ekspertów Polskich 2023** Kostera-Pruszczyk A, Rejda K, Słowik A, Gierczyński J. et al. Raport pt. Miastenia jako problem kliniczny i społeczny. Wyzwania dla optymalizacji opieki nad pacjentem w Polsce. *Fundacja Zdrowie i Edukacja Ad Meritum.* Warszawa, Maj 2023, <https://zdrowieiedukacja.org/2023/05/08/raport-miastenia-jako-problem-kliniczny-i-spoeczny-wyzwania-dla-optymalizacji-opieki-nad-pacjentem-w-polsce/> (data dostępu: 16.07.2024)
- ZIN 2023** Package advice for the lock procedure medicinal product ravulizumab (Ultomiris®) for the treatment of adult patients with myasthenia gravis <https://english.zorginstituutnederland.nl/publications/reports/2023/12/12/package-advice-for-the-lock-procedure-medicinal-product-ravulizumab-ultomiris> (data dostępu: 16.07.2024)

Pozostałe publikacje

- ChPL Ultomiris** Charakterystyka Produktu Leczniczego Ultomiris (data aktualizacji przez EMA: 04.07.2024 r.)

Dresser 2021	Dresser L., et al. Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations. J Clin Med. 2021 May 21;10(11):2235. doi: 10.3390/jcm10112235
EMA Vyvgar	EMA/641081/2022 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report Vyvgart International non-proprietary name: efgartigimod alfa Procedure No. EMEA/H/C/005849/000 23 June 2022 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyvgart-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu: 24.07.2024 r.)
Hehir 2018	Hehir MK, et al. Generalized Myasthenia Gravis Classification, Clinical Presentation, Natural History, and Epidemiology. Neurol Clin 36 (2018) 253–260.
Kostera-Pruszczyk 2013	Kostera-Pruszczyk A. Postępowanie terapeutyczne w miastemii. Polski Przegląd Neurologiczny 2013, tom 9, 1, 11–15.
McGregoran 2010	McGrogan A, Sneddon S, de Vries CS. The incidence of myasthenia gravis: a systematic literature review. Neuroepidemiology. 2010;34(3):171-183.
Medycyna Praktyczna	https://www.mp.pl/pacjent/neurologia/choroby/150964,miastenia (data dostępu: 16.07.2024)
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r.
Orphanet	https://www.orpha.net/en/disease/detail/589?name=Myasthenia%20gravis&mode=name (data dostępu: 16.07.2024)
Raport AD MERITUM 2023	Raport pt. Miastenia jako problem kliniczny i społeczny. Wyzwania dla optymalizacji opieki nad pacjentem w Polsce. Fundacja Zdrowie i Edukacja Ad Meritum. Warszawa, Maj 2023. https://www.ptchm.org.pl/wp-content/uploads/2023/06/Raport-Miastenia-jako-problem-kliniczny-i-spoeczny.-Wyzwania-dla-optymalizacji-opieki-nad-pacjentem-w-Polsce.pdf
Raport refundacyjny NFZ	Centrala NFZ. Raport refundacyjny – informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń-marzec 2024 r.
Salari 2021	Salari N., et al. Global prevalence of myasthenia gravis and the effectiveness of common drugs in its treatment: a systematic review and meta-analysis. J Transl Med. 2021 Dec 20;19(1):516. doi: 10.1186/s12967-021-03185-7.
Strugalska-Cynowska 2018	Strugalska-Cynowska MH. Miastenia i zespoły miasteniczne: https://www.ptchm.org.pl/wp-content/uploads/2018/07/miastenia_zesp.miast.pdf

14. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Ultomiris stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholino (AChR), [REDACTED] Kraków 2024.
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Ultomiris stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholino (AChR), [REDACTED] Kraków 2024.
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Ultomiris stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholino (AChR), [REDACTED] Kraków 2024
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Ultomiris stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholino (AChR), [REDACTED] Kraków 2024
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Ultomiris stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholino (AChR), [REDACTED] Kraków 2024
- Zał. 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla Ultomiris stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholino (AChR), Kraków 2024