



Rekomendacja nr 85/2024

z dnia 6 sierpnia 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Ultomiris (rawulizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G70.0)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Ultomiris (rawulizumab), w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G70.0)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy zasadności włączenia rawalizumabu (RAW) do programu lekowego B.157 „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G70.0)”. Aktualnie w ww. programie lekowym finansowana jest terapia efgartigimodem alfa po leczeniu kortykosteroidami oraz po leczeniu immunosupresyjnym u pacjentów z przeciwciałami przeciwko receptorowi acetylocholin (AChR). W ramach terapii standardowej (SoC, ang. standard of care) stosuje się inhibitory acetylocholinesterazy (bromek pirydostygminy), glikokortykosteroidy (GKS, prednizon lub prednizolon), niesteroidowe terapie immunosupresyjne (azatiopryna, takrolimus, cyklofosfamid, cyklosporyna, metotreksat mykofenolan mofetylu lub rytuksymab) oraz w przypadku pogorszenia leki ratunkowe (immunoglobuliny dożylnie, wymiana osocza - plazmafereza).

Pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej, którą oparto na badaniu RCT CHAMPION porównującym rawulizumab jako terapię dodatkową 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 acetylocholin. Ponadto uwzględniono porównanie pośrednie RAW z efgartigimodem alfa (EFG) z wykorzystaniem metody MAIC.

Wyniki badania CHAMPION MG dla 26. tygodniowego okresu obserwacji wykazały znamienne statystycznie różnice na korzyść RAW względem PLC w zakresie średniej zmiany oceny czynności dnia codziennego w skali MG-ADL¹ w populacji ITT [redacted]

¹ Kwestionariusz MG-ADL - formularz dotyczący oceny aktywności życia codziennego pacjentów z miastenią (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Living*, MG-ADL) to 8-punktowa skala zgłaszana przez pacjentów, która mierzy objawy miastonii (MG) i stan funkcjonalny. Łącznie w kwestionariuszu można uzyskać od 0 do 24 punktów, gdzie 0 oznacza najlepszy możliwy stan funkcjonalny, natomiast 24 – najgorszy. Klinicznie istotną poprawę w skali MG-ADL zdefiniowano jako zmniejszenie o ≥ 2 punkty całkowitego wyniku MG-ADL w porównaniu z wartością wyjściową.

[REDAKTOWANE]. Warto zauważyć, że pomimo odnotowania IS różnicy 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 w ww. skali stanowi kryterium oceny skuteczności w aktualnym PL B.157. W populacji ITT wyniki IS odnotowano także dla zmiany oceny nasilenia klinicznych objawów miastonii w skali QMG² i odpowiedzi na leczenie wg skali QMG zdefiniowanej jako poprawa ≥ 5 pkt., dla punktów końcowych oceniających jakość życia tj. ocena jakości życia w miastonii ogółem MG-QoL-15r³ oraz ocena objawów neurologicznych wg Neuro-QoL-Fatigue⁴ - różnice nie były IS. Wyniki z dłuższych okresów obserwacji (60 tygodni i [REDAKTOWANE]) wskazują na utrzymywanie się efektu klinicznego w czasie.

Analiza profilu bezpieczeństwa w badaniu CHAMPION wykazała porównywalną częstość zdarzeń niepożądanych w ramionach RAW i PLC.

[REDAKTOWANE]

Należy podkreślić, że analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniami związanymi głównie z brakiem badań odnoszących się do bezpośredniego porównania z efgartigimodem alfa (EFG). Ponadto, wyniki długookresowe dla ocenianej technologii pochodzą z niepublikowanych danych oraz dotyczą tylko wybranych punktów końcowych.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej stosowanie produktu leczniczego Ultomiris jako terapii dodanej do terapii standardowej w miejsce terapii standardowej jest [REDAKTOWANE]. Oszacowany ICUR wyniósł [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE] próg opłacalności. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie RAW (+ SoC) w miejsce EFG (+ SoC) jest [REDAKTOWANE]

² Test QMG (ang. *The Quantitative Myasthenia Gravis Test*) to test oceniający osłabienie mięśni, a jego łączny możliwy wynik wynosi od 0 do 39, przy czym wyższy wynik oznacza większą niepełnosprawność. 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*). Minimalna klinicznie istotna różnica (MID; *minimal clinically important difference*) w skali QMG wynosi 3 punkty.

³ Kwestionariusz MGQoL 15 jest badaniem mającym na celu ocenę aspektów życia związanych z *myasthenia gravis*. Istnieje odpowiednia korelacja między 15 pozycjami MG-QoL 15 a innymi skalami specyficznymi dla MG (MGC, MG-ADL i MG-MMT). MG-QoL 15 ma trafność konstrukcyjną w praktyce klinicznej i stanowi skuteczną i wartościową metodę oceny jakości życia pacjentów z MG. Jednak wielkość zmiany wymagana do wskazania poprawy lub pogorszenia jest zmienna i zależy od ciężkości choroby. MG-QoL 15 może zostać wypełniony przez pacjenta lub podany przez lekarza lub przeszkolony personel kliniki lub koordynatora badania. Im niższa suma punktów (0-30) uzyskana po wypełnieniu kwestionariusza, tym wyższa jakość życia pacjenta.

⁴ Kwestionariusz Neuro-QoL-Fatigue - 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. 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.

Analiza ekonomiczna obarczona jest ograniczeniami, takimi jak: modelowanie efektywności leczenia oraz kosztów w horyzoncie dożywotnym bazujące na wynikach badania CHAMPION MG, którego maksymalny dostępny horyzont obserwacji wynosił [redacted] tygodnie.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [redacted] wydatków płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ramach programu lekowego ([redacted]).

Wnioskowanie na podstawie tej analizy obarczone jest niepewnością wynikającą z wątpliwości dotyczących przyjętych udziałów w rynku.

Odnalezione rekomendacje refundacyjne z innych krajów nie są jednoznaczne.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Ultomiris (rawulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 3 ml, GTIN: 05391527740179, proponowana cena zbytu netto: [redacted];
- Ultomiris (rawulizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 11 ml, GTIN: 05391527740162, proponowana cena zbytu netto: [redacted]

w programie lekowym „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w grupie limitowej 1285.0 Rawulizumab. [redacted]

Problem zdrowotny

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

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. zarówno 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.

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. Liczba dorosłych pacjentów, u których sprawozdano przetoczenie immunoglobulin lub plazmaferezę leczniczą wyniosła 293 pacjentów w 2018 r. oraz 359 w 2023 r.

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej technologii przyjął:

- terapię standardową (SoC, ang. *standard of care*), w ramach której stosuje się inhibitory acetylocholinesterazy (bromek pirydostygminy), GKS (prednizon lub prednizolon), niesteroidowe terapie immunosupresyjne (azatiopryna, takrolimus, cyklofosfamid, cyklosporyna, metotreksat mykofenolan mofetylu lub rytuksymab) oraz w przypadku pogorszenia leki ratunkowe (immunoglobuliny dożylnie, wymiana osocza - plazmafereza);
- efgartigimod alfa (EFG).

Wybór uznaje się za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

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 końcowego kompleksu dopełniacza C5b-9) i zapobiegając wytwarzaniu C5b-9.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Ultomiris jest zarejestrowany do stosowania m.in. jako terapia dodatkowa do standardowego leczenia dorosłych pacjentów z uogólnioną miastenią (gMG, *generalised myasthenia gravis*), u których występują przeciwciała przeciw receptorowi acetylocholin (ang. *anti-acetylcholine receptor*, AChR).

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Do przeglądu systematycznego włączono 1 prospektywne badanie III fazy z randomizacją CHAMPION MG dotyczące porównania efektywności klinicznej 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 acetylocholin. Do badania włączono 86 pacjentów do grupy RAW i 89 do grupy PLC. Okres obserwacji wyniósł 26 tyg. (do 4 lat w fazie przedłużonej CHAMPION OLE).

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących RAW z EFG, w związku z powyższym przedstawiono wyniki porównania pośredniego z wykorzystaniem metody MAIC. W analizie MAIC uwzględniono badanie ADAPT bezpośrednio porównujące 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 obejmowało 84 pacjentów stosujących EFG+SoC i 83 pacjentów stosujących PLC+SoC.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Porównanie bezpośrednie RAW + SoC vs PLC + SoC

Wyniki badania CHAMPION MG populacji ITT dla 26. tygodniowego okresu obserwacji wykazały znamienne statystycznie różnice na korzyść RAW względem PLC w zakresie:

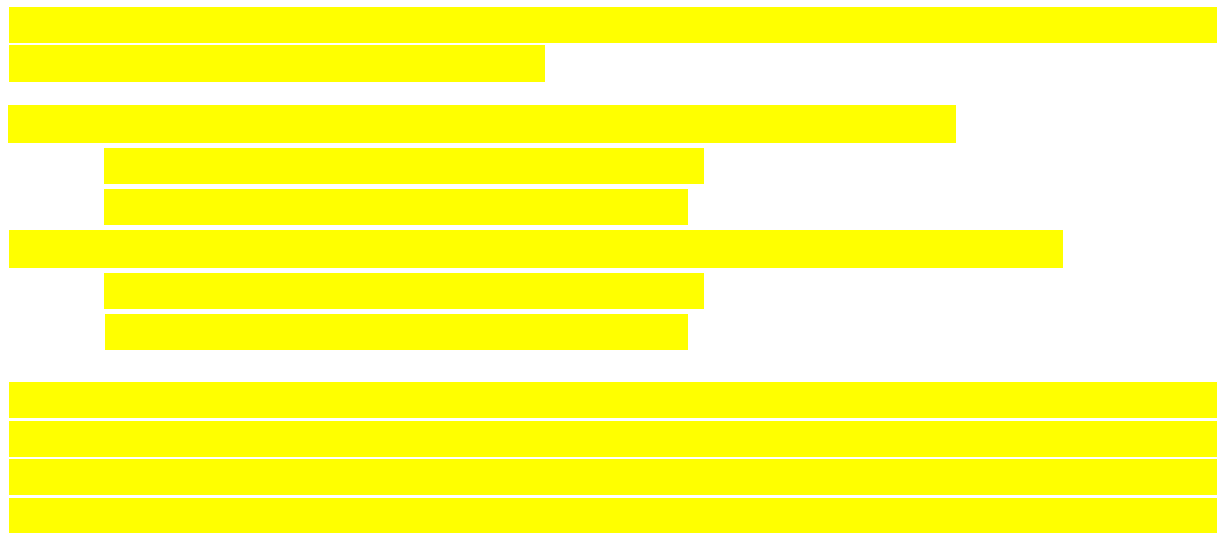
- zmiany oceny czynności dnia codziennego w miastении w skali MG-ADL⁵ (pierwszorzędowy punkt końcowy) (MD= -1,6; 95% CI: -2,6; -0,7, p=0,0009), zmiana nie jest istotna klinicznie,

- zmiany oceny nasilenia klinicznych objawów miastonii w skali QMG⁶ (MD=-2,0, 95% CI:-3,2; -0,8, p=0,0009), zmiana nie jest istotna klinicznie,
- odpowiedzi na leczenie wg skali QMG zdefiniowanej jako poprawa ≥ 5 pkt (OR=3,42, 95% CI: 1,53; 7,64, p=0,003), zmiana jest istotna klinicznie.

Dla punktów końcowych oceniających jakość życia tj. ocena jakości życia w miastonii ogółem MG-QoL-15r⁷ oraz ocena objawów neurologicznych wg Neuro-QoL-Fatigue⁸ różnice nie były IS.

Warto zauważyć, że pomimo odnotowania IS różnicy 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.



⁵ Kwestionariusz MG-ADL - formularz dotyczący oceny aktywności życia codziennego pacjentów z miastenią (ang. *Myasthenia Gravis Activities of Living*, MG-ADL) to 8-punktowa skala zgłaszana przez pacjentów, która mierzy objawy miastonii (MG) i stan funkcjonalny. Łącznie w kwestionariuszu można uzyskać od 0 do 24 punktów, gdzie 0 oznacza najlepszy możliwy stan funkcjonalny, natomiast 24 – najgorszy. Klinicznie istotną poprawę w skali MG-ADL zdefiniowano jako zmniejszenie o ≥ 2 punkty całkowitego wyniku MG-ADL w porównaniu z wartością wyjściową.

⁶ Test QMG (ang. *The Quantitative Myasthenia Gravis Test*) to test oceniający osłabienie mięśni, a jego łączny możliwy wynik wynosi od 0 do 39, przy czym wyższy wynik oznacza większą niepełnosprawność. 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*). Minimalna klinicznie istotna różnica (MID; *minimal clinically important difference*) w skali QMG wynosi 3 punkty.

⁷ Kwestionariusz MGQoL 15 jest badaniem mającym na celu ocenę aspektów życia związanych z *myasthenia gravis*. Istnieje odpowiednia korelacja między 15 pozycjami MG-QoL 15 a innymi skalami specyficznymi dla MG (MGC, MG-ADL i MG-MMT). MG-QoL 15 ma trafność konstrukcyjną w praktyce klinicznej i stanowi skuteczną i wartościową metodę oceny jakości życia pacjentów z MG. Jednak wielkość zmiany wymagana do wskazania poprawy lub pogorszenia jest zmienna i zależy od ciężkości choroby. MG-QoL 15 może zostać wypełniony przez pacjenta lub podany przez lekarza lub przeszkolony personel kliniki lub koordynatora badania. Im niższa suma punktów (0-30) uzyskana po wypełnieniu kwestionariusza, tym wyższa jakość życia pacjenta.

⁸ Kwestionariusz Neuro-QoL-Fatigue - 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. 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.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Porównanie pośrednie RAW + SoC vs EFG + SoC

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Efektywność praktyczna

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

Bezpieczeństwo

W badaniu CHAMPION MG obserwowano podobne częstości działań niepożądanych w ramionach RAW + SoC i PLC + SoC:

- zdarzenia niepożądane:
 - ogółem (RAW + SoC: 91% vs PLC + SoC: 87%);
 - związane z leczeniem (RAW + SoC: 34% vs PLC + SoC: 34%);
 - prowadzące do przerwania leczenia (RAW + SoC: 2% vs PLC + SoC: 3%);
- ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (RAW + SoC: 23% vs PLC + SoC: 16%).

Odnotowano dwa zgony w grupie RAW + SoC, jednak nie były one związane ze stosowaniem RAW.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z ChPL Ultromiris najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi leku 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.

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).

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.

Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE]
- [REDAKTOWANE]

- brak jest badań odnoszących się do bezpośredniego porównania z jednym z komparatorów, tj. efgartigimodem alfa (EFG);
- w ramach analizy MAIC przedstawiono wyłącznie wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego tj. średniej zmiany w skali MG-ADL.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 190 380 zł/QALY (3 x 63 460 zł).

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

Ocenę opłacalności dla porównania rawalizumabu (RAW) jako terapii dodanej do standardowej terapii (ang. *standard of care*, SoC) i standardowej terapii (SoC) przeprowadzono z wykorzystaniem analizy użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym.

Analizę kosztów konsekwencji (CCA) w dwuletnim horyzoncie czasowym przeprowadzono dla porównania RAW+SoC vs efgartigimod alfa (EFG)+SoC.

CUA (RAW vs SoC)

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie rawalizumabu jako terapii dodanej do SoC w miejsce SoC jest



Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, wartość progowa ceny zbytu netto leku (CZN) wynosi [redacted] za opakowanie 300 mg oraz [redacted] za opakowanie 1100 mg, [redacted]. Oszacowane wartości progowe są [redacted] od wnioskowanych cen zbytu netto.

Zgodnie z wynikami analizy deterministycznej nie odnotowano zmiany wnioskowania w żadnym ze scenariuszy.

Probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała, że prawdopodobieństwo kosztowej użyteczności wnioskowanej technologii wynosi [redacted].

CCA (RAW vs EFG)

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

[REDACTED]

Oszacowany CUR wyniósł: [REDACTED]

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest przyjęte modelowanie efektywności leczenia oraz kosztów w horyzoncie dożywotnim bazujące na wynikach badania CHAMPION MG, którego maksymalny dostępny horyzont obserwacji wynosił [REDACTED] tygodnie.

Ponadto na ograniczenia analizy ekonomicznej wpływają ograniczenia przedstawionej analizy klinicznej.

Należy także podkreślić, że w [REDACTED]

Obliczenia Agencji

Uwzględniając informacje o zawartych RSS dla leku Vyvgart (EFG) stosowanie RAW (+ SoC) jest [REDACTED] od terapii EFG + SoC [REDACTED]

Oszacowany CUR wyniósł: [REDACTED]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930, t.j. z późn. zm.).

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

Nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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

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

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

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

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

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

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

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

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Ultomiris spowoduje [redacted] wydatków o:

[redacted]

[redacted]

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem jest niepewność dotycząca przyjętych udziałów w rynku.

Ponadto ograniczenia analizy ekonomicznej przekładają się na ograniczenia analizy wpływu na budżet.

Obliczenia Agencji

Uwzględnione informacje o zawartych RSS dla leku Vyvgart (EFG) [redacted] wnioskania względem analizy podstawowej. [redacted]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

Uwagi do programu lekowego

Uwagi do programu lekowego zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Zaproponowano rozwiązanie polegające na wprowadzeniu 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]

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 [REDAKTOWANE]

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 4 dokumenty wytycznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania (Konsensus Ekspertów Polskich 2023, niemieckie AWMF 2023, belgijskie Bleecker 2024 oraz 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 miastenią (II lub III linia leczenia po niepowodzeniu terapii immunosupresyjnej⁹). Efgartigimod alfa (EFG) jest zalecany w tej samej populacji pacjentów i tej samej linii leczenia co RAW. Rytuksymab (RTX) jest klasyfikowany jako leczenie immunosupresyjne, w zaleceniach wskazywany jako terapia pierwszego rzutu w miastonii szczególnie w populacji pacjentów z postacią MuSK dodatnią.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono dla leku Ultomiris (rawulizumab) 1 rekomendację pozytywną HAS 2023, 1 pozytywną warunkową ZIN 2023 oraz 1 negatywną CADTH 2024.

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 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 co najmniej do poziomu Eku. W rekomendacji negatywnej CADTH 2023 podkreślono brak porównania z takimi komparatorami jak RTX, IVIg i PE.

Dodatkowo odnaleziony raport G-BA 2023 stwierdza, że dodatkowa korzyść w porównaniu do komparatorów (Eku i EFG) nie została udowodniona dla dorosłych pacjentów z AChR-Ab(+).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Ultomiris jest finansowany w [REDAKTOWANE]

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 25.05.2024 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.2078.2023.18.JWI; PLR.4500.2079.2023.18.JWI) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny 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 we wskazaniu: w programie lekowym „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G.70.0)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku

⁹ GKS, azatiopryna, metotreksat, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna A, cyklofosfamid, takrolimus, rytuksymab

o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930 t.j. z późn. zm.) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 82/2024 z dnia 5 sierpnia 2024 roku w sprawie oceny leku Ultomiris (rawulizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G70.0)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 82/2024 z dnia 5 sierpnia 2024 roku w sprawie oceny leku Ultomiris (rawulizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G70.0)”;
2. Raport nr: OT.423.1.31.2024. Wniosek o objęcie refundacją leku Ultomiris (rawulizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z uogólnioną postacią miastonii (G70.0)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 25.07.2024 r.