



Rekomendacja nr 79/2024

z dnia 24 lipca 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Cablivi (kaplacyzumab)

w ramach programu lekowego:

„Leczenie pacjentów z immunologiczną zakrzepową plamicą małopłytkową (ICD-10: M31.1)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Cablivi (kaplacyzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z immunologiczną zakrzepową plamicą małopłytkową (ICD-10: M31.1)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Produkt leczniczy Cablivi (kaplacyzumab) był przedmiotem oceny Agencji w 2021 r. (Rekomendacja nr 113/2021) i uzyskał negatywną rekomendację na wówczas zaproponowanych warunkach.

W analizie klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo kaplacyzumabu (KPL) dodanego do terapii standardowej (SoC), stosowanych u pacjentów z epizodem nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ang. acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, aTTP) w oparciu o randomizowane badanie rejestracyjne III fazy HERCULES.

Uwzględniono dodatkowe, względem poprzedniej oceny, dane w postaci wyników przedłużenia badania randomizowanego HERCULES tj. badania jednoramiennego POST-HERCULES, w którym mediana czasu do normalizacji liczby płytek krwi u pacjentów leczonych KPL + SoC wynosiła 7 dni, 5,5 dnia oraz 5 dni odpowiednio dla chorych z 1., 2. i 3. ponownym epizodem aTTP. Do analizy włączono także dodatkowe badania rzeczywistej praktyki klinicznej, w których uzyskane wyniki potwierdzają efekty terapeutyczne obserwowane w ramach głównych badań włączonych do analizy klinicznej.

Należy jednak zauważyć, że badania HERCULES obejmowały wyłącznie dorosłych chorych, natomiast dowody naukowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii KPL w populacji pacjentów w wieku <18 lat są ograniczone do badań o niskiej jakości i pochodzą w większości z opisów przypadków. Jednocześnie brakuje danych potwierdzających wpływ ocenianej technologii na poprawę w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych takich jak przeżycie chorych.

W analizie ekonomicznej oszacowano, że przy uwzględnieniu zaproponowanego RSS oceniana technologia jest

Z kolei w analizie wpływu na budżet prognozowany [redacted] wydatków związany z finansowaniem produktu Cablivi (kaplacyzumab) z perspektywy NFZ szacowany jest na [redacted]

W 6 z 9 odnalezionych rekomendacji refundacyjnych (SMC, HAS, NICE, G-BA) pozytywnie odniesiono się do finansowania ze środków publicznych omawianej technologii, zwracając głównie uwagę na korzyść kliniczną, jaką przynosi terapia kaplacyzumabem w leczeniu epizodu aTTP. Rekomendacje refundacyjne negatywne (PBAC, CADTH, HAS) zwracają głównie uwagę na brak oceny skuteczności kaplacyzumabu w odniesieniu do istotnych klinicznie punktów końcowych – przeżycia, zmniejszenia ryzyka uszkodzenia narządów, korzystania z opieki zdrowotnej lub późnych nawrotów aTTP oraz na niepewność odnośnie do efektywności kosztowej.

Uwzględniono ponadto, że kaplacyzumab jest wymieniany w wytycznych postępowania medycznego (ISTH 2020) w I linii leczenia chorych na aTTP w połączeniu z wymianą osocza i immunosupresją. W wytycznych zwrócono uwagę, że największe korzyści z terapii kaplacyzumabem można odnotować w przypadku podania leku w początkowym etapie leczenia.

Przedmiot wniosku

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

- Cablivi, Caplacizumabum, Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg, 1, fiolka i ampułkostrzykawka, GTIN: 05909991413385; cena zbytu netto: [redacted]

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

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS).

Problem zdrowotny

Zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP – ang. thrombotic thrombocytopenic purpura) to nabyta mikroangiopatia zakrzepowa, dzieli się na wrodzoną (cTTP – ang. congenital TTP), wynikającą z mutacji w genie kodującym metaloproteinazę ADAMTS13, oraz nabytą (aTTP), wynikającą z blokowania funkcji ADAMTS13 przez autoprzeciwciała i dlatego określaną mianem immunologicznej TTP (iTTP – ang. immune-mediated TTP). Skutkiem aTTP jest wewnątrznaczyniowe powstawanie agregatów płytkowych i małopłytkowość wynikająca ze zużycia płytek. W wyniku zaburzeń w mikrokrążeniu dochodzi do niedokrwistości hemolitycznej i objawów niedokrwienia różnych narządów, najczęściej ośrodkowego układu nerwowego. Wyróżnia się pierwotną i wtórną postać aTTP. W pierwotnej aTTP nie wykrywa się żadnej współistniejącej choroby, która mogłaby wyzwolić tę postać TMA. U podłoża wtórnej aTTP leżą choroby tkanki łącznej, zakażenia, przyjmowane leki oraz stany kliniczne, na przykład ciąża.

Dokładna częstość zachorowań na cTTP nie jest znana, ale szacuje się, że w Europie choroba występuje u 0,5–4 osób/mln mieszkańców, a aTTP rozpoznaje się z częstością 4–6 przypadków/mln osób/rok. Na aTTP najczęściej chorują osoby między 30. a 40. rokiem życia.

W przebiegu naturalnym choroby śmiertelność wśród nieleczonych pacjentów sięgała 90%. Plazmaferezy zmniejszają śmiertelność do 10–20%. Choroba może się ograniczyć do 1 epizodu albo nawracać. Częstość nawrotów wynosi ~15% w ciągu pierwszych 2 miesięcy i 42% w ciągu 7,5 roku.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii uznano postępowanie standardowe (SoC), na które składają się zabiegi plazmaferezy (PEX) i leczenie immunosupresyjne.

Opis wnioskowanego świadczenia

Kaplacyzumab (KPL) jest humanizowaną biwalentną nanocząsteczką zbudowaną z dwóch takich samych, humanizowanych elementów (PMP12A2hum1), genetycznie związanych łącznikiem 3-alanina wiążącą się z domeną A1 czynnika von Willebranda i hamującą interakcję pomiędzy tym czynnikiem a płytkami krwi. W ten sposób kaplacyzumab uniemożliwia charakterystyczną w aTTP adhezję płytek krwi pobudzaną przez ultra duże multimery czynnika von Willebranda. Ponadto wpływa on na dostępność czynnika von Willebranda wywołując przemijające obniżenie całkowitego poziomu antygeny czynnika von Willebranda oraz towarzyszące obniżenie poziomu czynnika VIII:C podczas leczenia.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Cablivi jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, o masie ciała co najmniej 40 kg, podczas epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ang. acquired thrombotic thrombocytopenic purpura, aTTP) w połączeniu z wymianą osocza i immunosupresją.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zarejestrowanym.

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.

Analizę kliniczną wnioskodawca oparł głównie na randomizowanym badaniu klinicznym porównującym KPL + SoC z PLC + SoC, obejmującym populację dorosłych pacjentów z epizodem aTTP – HERCULES. Do badania włączono 145 pacjentów. Obserwację w badaniu prowadzono przez miesiąc po zakończeniu okresu trwania leczenia.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, definiowany jako czas od pierwszego dożylnego podania KPL/PLC do czasu normalizacji liczby płytek krwi ($\geq 150\ 000/\text{mm}^3$) z zaprzestaniem PEX przez 5 kolejnych dni.

Jakość badania została oceniona przy użyciu narzędzia oceny ryzyka błędu systematycznego Cochrane Collaboration. W badaniu HERCULES wnioskodawca opisuje zastrzeżenia do domeny 1, tj. ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji, wynikające z istotnych statystycznie różnic w charakterystyce wyjściowej pacjentów włączonych do badania odnośnie do typu epizodu aTTP (pierwszy vs kolejny epizod). Dla pozostałych domen ryzyko błędu systematycznego oceniono na niskie.

W analizie uwzględniono także prospektywne, jednoramienne badanie post-HERCULES, ooceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania KPL+SoC w kolejnych epizodach aTTP, do badania włączono pacjentów, którzy zakończyli udział w badaniu HERCULES.

Badanie POST-HERCULES oceniono przy pomocy skali NICE i uzyskało ocenę – 8/8 punktów.

W analizie uwzględniono ponadto randomizowane badanie TITAN (przeprowadzone przed badaniem HERCULES), badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, opisy przypadków stosowania KPL w populacji dzieci i młodzieży oraz 5 przeglądów systematycznych oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo KPL+SoC w terapii dorosłych z aTTP (szczegóły w AWA).

Skuteczność

HERCULES

Zgodnie z wynikami badania HERCULES stosowanie KPL+SoC vs PLC+SoC nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie częstości:

- występowania opornej aTTP;
- zdarzeń sercowo-naczyniowych, neurologicznych oraz zakrzepowo-zatorowych [redacted]
- zgonów, zgonów związanych z aTTP;
- poważnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych;
- czasu do normalizacji markerów uszkodzenia narządów;
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

W badaniu HERCULES stosowanie KPL+SoC vs PLC+SoC wiązało się z istotną statystycznie wyższą skutecznością w zakresie:

- Skrócenia czasu do uzyskania odpowiedzi na leczenie – mediany wynosiły odpowiednio 2,69 dni vs 2,88 dni, a wskaźnik częstości zdarzeń (ERR – ang. *event rate ratio*) wynosił 1,55 (95% CI: 1,09; 2,19);
- Przebiegu epizodu aTTP:
 - Niższe ryzyko nawrotu aTTP ogółem – RR=0,33 (95% CI: 0,17; 0,64), a NNT=4 (95% CI: 3; 9);
 - Niższe ryzyko wczesnego nawrotu/zaostrenia ≤ 30 dni po zakończeniu PEX, w trakcie trwania terapii KPL/PLC – RR=0,11 (95% CI: 0,03; 0,34), a NNT=3 (95% CI: 3; 5);
- Niższego ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego (zgonu związanego z aTTP lub wczesnego nawrotu/zaostrenia aTTP lub poważnego zdarzenia zakrzepowo-zatorowego) – RR=0,25 (95% CI: 0,13; 0,49), a NNT=3 (95% CI: 2; 5);
 - W tym niższego ryzyka wystąpienia wczesnego nawrotu/zaostrenia ≤ 30 dni po zakończeniu PEX – RR=0,11 (95% CI: 0,03; 0,34), a NNT=3 (95% CI: 3; 5);
- Objętości i liczby dni stosowania PEX w ramach podwójnie zaślepionej fazy badania (BD) + otwartej fazy leczenia (OL):
 - Krótszego stosowania PEX – 5,8 dnia vs 9,4 dnia, MD= -3,6 (95%CI: -5,44; -1,76);
 - Niższej średniej objętości PEX – 21,3 litra vs 35,9 litra, MD=-14,60 (95% CI: -23,30; -5,90);
- Liczby dni hospitalizacji oraz przebywania na oddziale intensywnej terapii:

- W ramach podwójnie zaślepionej fazy badania (BD) + otwartej fazy leczenia (OL):
 - Krótszej hospitalizacji – 9,9 dnia vs 14,4 dnia, MD= -4,50 (95%CI: -7,26; -1,74);
 - Krótszego pobytu na oddziale intensywnej terapii – 3,4 dnia vs 9,7 dnia, MD= -6,30 (95% CI: -10,67; -1,93);

Późny nawrót aTTP >30 dni po zakończeniu PEX raportowano częściej w ramieniu KPL + SoC, tj. U 6 pacjentów (8%), natomiast w grupie PLC + SoC późny nawrót choroby nie wystąpił u żadnego pacjenta. Istotność statystyczna tej różnicy nie jest jednoznaczna, gdyż parametr RR wskazuje na brak istotności, natomiast RD wskazuje na istotną różnicę (obliczenia Agencji: RD = 0,08 [95%CI: 0,02; 0,15]). Wnioskodawca zaznacza, [redacted] oraz, że u każdego z tych pacjentów poziom aktywności ADAMTS13, po zakończeniu okresu leczenia KPL, był niższy niż 10%.

POST-HERCULES

Mediana czasu do normalizacji liczby płytek krwi u pacjentów leczonych KPL + SoC wynosiła 7 dni, 5,5 dnia oraz 5 dni odpowiednio dla chorych z 1., 2. i 3. ponownym epizodem aTTP, który miał miejsce w trakcie badania POST-HERCULES. Mediana czasu do normalizacji liczby płytek krwi u pacjentów z 1. ponownym epizodem aTTP, którzy otrzymywali wyłącznie terapię SoC wynosiła 10 dni.

Nie uzyskano IS różnic w punktach końcowych dotyczących oceny jakości życia.

Opracowania wtórne

Wyniki opublikowanych przeglądów systematycznych są spójne z wynikami analizy klinicznej, w zakresie korzyści z dodania KPL do SoC wyrażonej poprzez skrócenie czasu do uzyskania odpowiedzi w postaci normalizacji płytek krwi, czasu terapii PEX oraz czasu pobytu w szpitalu.

Efektywność praktyczna

Wyniki 24 badań efektywności rzeczywistej potwierdzają skuteczność KPL + SoC w terapii epizodu aTTP w odniesieniu do czasu do normalizacji liczby płytek krwi. Mediana czasu do normalizacji liczby płytek krwi wynosiła 3–4 dni od momentu rozpoczęcia terapii KPL. Nawrót aTTP odnotowano u pojedynczych pacjentów. Wśród ponad 1000 chorych włączonych do badań obserwacyjnych wystąpiło kilkanaście zgonów. Zdarzenia niepożądane wśród pacjentów leczonych KPL w trakcie epizodu aTTP były spójne z raportowanymi w badaniu HERCULES.

Tylko nieliczne dane dotyczą skuteczności i bezpieczeństwa stosowania KPL u dzieci i młodzieży. W odnalezionych opisach przypadków dodanie KPL do terapii standardowej, którą stanowiły zabiegi PEX i immunosupresja, przyczyniło się do uzyskania normalizacji liczby płytek krwi. W retrospektywnym badaniu Dutt 2020 wśród 85 pacjentów z aTTP leczonych KPL+SoC były 4 osoby w wieku <18 lat (zakres 3-17 lat). Wyniki skuteczności KPL+SoC wśród pacjentów <18 lat były porównywalne z wynikami uzyskanymi w populacji dorosłych.

Bezpieczeństwo

Zgodnie z wynikami badania HERCULES leczenie KPL + SoC w porównaniu do leczenia PLC + SoC związane było z istotnym wzrostem ryzyka wystąpienia:

- Zdarzeń niepożądanych ogółem związanych z krwawieniem – RR=1,35 (95% CI: 1,01; 1,81), a NNH = 5 (95% CI: 3; 113);

- Poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem (nie wliczając aTTP) – RR=1,97 (95% CI: 1,06; 3,65), a NNH = 6 (95% CI: 3; 46);
- Poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem związanych z krwawieniem – RR=8,23 (95% CI: 1,06; 64,09), a NNH = 10 (95% CI: 5; 48).

Nie obserwowano istotnej różnicy między grupami w zakresie zgonów, zdarzeń niepożądanych ogółem, poważnych zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych uznanych za prawdopodobnie związane z leczeniem czy zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania terapii.

Najczęściej występującymi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi było krwawienie z nosa w grupie leczonej KPL + SoC (4 pacjentów), natomiast w grupie PLC + SoC reakcja anafilaktyczna na transfuzję (3 pacjentów).

ChPL

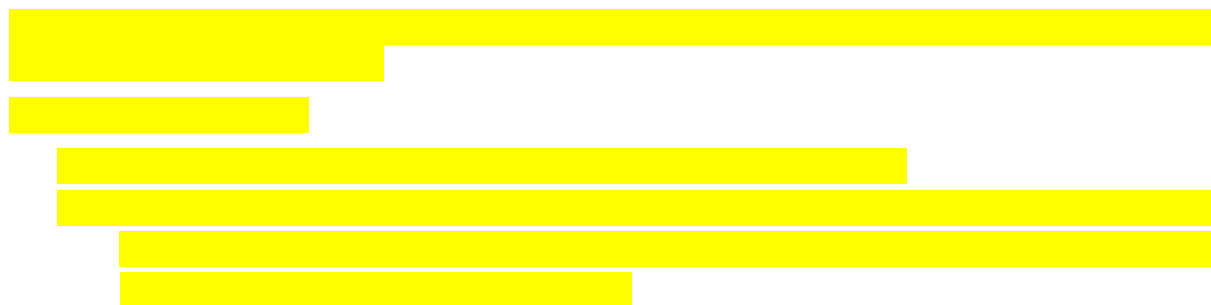
Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi podczas badań klinicznych TITAN i HERCULES były: krwawienie z nosa, ból głowy i krwawienie z dziąseł. Najczęstszym ciężkim działaniem niepożądanym było krwawienie z nosa.

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają głównie wpływ:

- okres obserwacji (po zakończeniu terapii KPL/PLC) w badaniu HERCULES był relatywnie krótki, wynosił 1 miesiąc. Biorąc pod uwagę różnice w istotności statystycznej punktów końcowych ocenianych w fazie zaślepionej oraz w fazie otwartej, okres obserwacji może mieć znaczącą rolę w ocenie trwałości i istotności efektu zdrowotnego;
- w badaniu HERCULES nie oceniano jakości życia pacjentów;
- dowody naukowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii KPL wśród dzieci i młodzieży są ograniczone.

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 PLN/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.

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym (55 lat), z perspektywy płatnika publicznego – Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Ocenianą interwencję tj. produkt Cablivi (KPL) porównano z terapią standardową (SoC) obejmującą leczenie przetoczeniami osocza (PEX, plazmaferaza) i leczenie immunosupresyjne.

W analizie uwzględniono m.in. następujące kategorie kosztów medycznych:

- koszty leków i ich podania;
- koszt diagnostyki, w tym kwalifikacji do PL;
- monitorowania pacjenta;
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych i powikłań długoterminowych.

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł odpowiednio:

- z uwzględnieniem RSS: [redacted]
- bez uwzględnienia RSS: [redacted]

Wartość ICUR z RSS [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku (CZN), wynosi: [redacted]

Wyniki analizy probabilistycznej wykazały, że prawdopodobieństwo opłacalności terapii KPL w porównaniu z SoC, w wariancie z uwzględnieniem RSS, wynosi ok. [redacted]

Ograniczenia

Niepewność wyników analizy jest związana z:

- konstrukcją modelu, który nie uwzględnia istotnych stanów zdrowia (udar mózgu, niewydolność/zawał serca), brak możliwości wystąpienia kilkukrotnego nawrotu aTTP;
- ograniczoną możliwością wnioskowania o skuteczności i efektywności kosztowej w populacji pediatrycznej (12-18 lat)
- uwzględnieniem użyteczności stanów zdrowia o ograniczonej wartości wnioskowania dla lokalnych warunków epidemiologicznych oraz nieadekwatnie do stanów zdrowia (np. depresja, zdarzenia niepożądane);
- niską jakością danych literaturowych, m. in. brak szczegółowej charakterystyki publikacji dotyczących analiz ekonomicznych.

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. 2024 r., poz. 930 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.

W ocenie Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 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.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

- [redacted]
- [redacted]

Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ, uwzględniającej RSS wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Cablivi (kaplacyzumab) wiązać się będzie ze [redacted] wydatków płatnika publicznego o ok.:

- [redacted]
- [redacted]

Wyniki analizy wrażliwości były spójne co do kierunku wnioskowania z wynikami analizy podstawowej.

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy wpływu na budżet wynikają z niepewności oszacowania populacji docelowej.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Zaproponowany RSS uwzględnia uwagi zawarte w Rekomendacji Prezesa AOTMiT nr 113/2021 z dnia 30 września 2021 r.

Uwagi do programu lekowego

Sugeruje się rozważenie uwag zawartych w SRP i AWA.

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.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 dokumenty wytycznych klinicznych odnoszących się do leczenia zakrzepowej plamicy małopłytkowej:

- British Committee for Standards in Haematology (BCSH 2023);
- European Renal Best Practice, International Society on Thrombosis and Haemostasis (ERBP/ISTH 2022);
- International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH 2020).

Wytyczne rekomendują niezwłoczne wdrożenie PEX po wstępnym rozpoznaniu aTTP oraz rekomendują włączenie kortykosteroidów (prednizonu lub metyloprednizolonu). Ponadto w wyjątkowych sytuacjach wymieniany jest rytuksymab, cyklosporyna, cyklofosfamid, winkrystyna, splenektomia, leki przeciwplatekcyjne.

Kaplacyzumab jest wymieniany w wytycznych ISTH 2020 w I linii leczenia chorych na aTTP w połączeniu z wymianą osocza i immunosupresją. W wytycznych zwrócono uwagę, że największe korzyści z terapii kaplacyzumabem można odnotować w przypadku podania leku w początkowym etapie leczenia i należy rozważyć podanie leku jeszcze przed uzyskaniem wyników testu na aktywność ADAMTS13 w osoczu.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 9 rekomendacji refundacyjnych:

- pozytywne:

- Haute Autorité de Santé (HAS 2019,2021);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2020);
- Scottish Medicines Consortium (SMC 2020);
- Gemeinsame Bundesausschuss (G-Ba 2019, 2021);

- negatywne:

- Haute Autorité de Santé (HAS 2021);
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH 2020a, 2023);
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC 2020).

Rekomendacja HAS z 2021 roku dotycząca leku Cablivi (kaplacyzumab) była pozytywna w odniesieniu do populacji dorosłych, natomiast negatywna w sprawie refundacji u młodzieży w wieku 12 lat i starszej o masie ciała co najmniej 40 kg, z uwagi na niewystarczające dane kliniczne dostępne dla tej populacji.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na korzyść kliniczną, jaką przynosi terapia kaplacyzumabem w leczeniu epizodu aTTP. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na brak oceny skuteczności kaplacyzumabu w odniesieniu do istotnych klinicznie punktów końcowych – przeżycia, zmniejszenia ryzyka uszkodzenia narządów, korzystania z opieki zdrowotnej lub późnych nawrotów aTTP oraz na niepewność odnośnie do efektywności kosztowej.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Cablivi (kaplacyzumab) w ocenianym wskazaniu jest finansowany w [] krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 06.05.2024 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.2940.2023.19.WMO), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Cablivi (kaplacyzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z immunologiczną zakrzepową płamicą małopłytkową (ICD-10: M31.1)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 76/2024 z dnia 22 lipca 2024 roku w sprawie oceny leku Cablivi (kaplacyzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z immunologiczną zakrzepową płamicą małopłytkową (ICD-10: M31.1)”.

Piśmiennictwo

1. Raport nr OT.423.1.34.2024 Wniosek o objęcie refundacją leku Cablivi (kaplacyzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z immunologiczną zakrzepową płamicą małopłytkową (ICD-10: M31.1)”
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 76/2024 z dnia 22 lipca 2024 roku w sprawie oceny leku Cablivi (kaplacyzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z immunologiczną zakrzepową płamicą małopłytkową (ICD-10: M31.1)”