



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
plamicą małopłytkową (ICD-10: M31.1)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cablivi (caplacizumabum), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg, 1, fiolka i ampułkostrzykawka, GTIN: 05909991413385, w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z immunologiczną zakrzepową plamicą małopłytkową (ICD-10: M31.1)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem poprawy instrumentu dzielenia ryzyka w oparciu o zwrot kosztów leczenia w wypadku nawrotów choroby.

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją leku Cablivi (kaplacyzumab) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z immunologiczną zakrzepową plamicą małopłytkową (ICD-10: M31.1)” w ramach nowej grupy limitowej.

Zgodnie z ChPL Cablivi lek ten jest zarejestrowany do stosowania leczeniu osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej, o masie ciała co najmniej 40 kg, podczas epizodu nabytej zakrzepowej plamicy małopłytkowej w połączeniu z wymianą osocza i immunosupresją.

Dowody naukowe

Zakrzepowa plamica małopłytkowa to nabyta mikroangiopatia zakrzepowa, dzieli się na wrodzoną (cTTP), 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). 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 wyzwoić 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.

Kaplacyzumab 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 ultraduże multimery czynnika von Willebranda. Ponadto wpływa on na dostępność czynnika von Willebranda wywołując przemijające obniżenie całkowitego poziomu antygenu czynnika von Willebranda oraz towarzyszące obniżenie poziomu czynnika VIII:C podczas leczenia.

W przebiegu naturalnym choroby śmiertelność wśród nieleczonych pacjentów sięga 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. Nawroty zdarzają się częściej u młodszych chorych z małą aktywnością ADAMTS13 (<5–10%) i przeciwciałami anti-ADAMTS13 utrzymującymi się po uzyskaniu remisji. Wśród chorych, którzy przebyli epizod TTP, stwierdzono zwiększoną zapadalność na nadciśnienie tętnicze, toczeń rumieniowaty układowy, zaburzenia czynności poznawczych, depresję i stan przedrzucawkowy; ponadto chorzy ci żyją krócej w porównaniu z populacją ogólną.

Wnioskodawca, na podstawie opisanych wytycznych klinicznych i wskazań polskich ekspertów, jako refundowany komparator w populacji docelowej dla Cablivi właściwie przyjmuje standardowe postępowanie (SoC), na które składają się zabiegi plazmaferezy (PEX) i leczenie immunosupresyjne.

Wszystkie wytyczne zgodnie rekomendują niezwłoczne wdrożenie PEX po wstępnym rozpoznaniu TTP oraz rekomendują włączenie kortykosteroidów, oraz warunkowo włącznie przeciwciała anti-CD20/rytuksymabem.

Wszystkie opisane w raporcie Agencji wytyczne kliniczne (brytyjskie BSH 2023, ERBP/ISTH 2022 oraz ISTH 2020) potwierdzają prawidłowy wybór komparatora. Ekspert ankietowany przez Agencję wymienia interwencje wskazane przez wnioskodawcę wśród aktualnie stosowanych technologii.

Biorąc powyższe pod uwagę, wybrany przez wnioskodawcę komparator uznano za zasadny.

Kaplacyzumab jest rekomendowany we wszystkich dokumentach w połączeniu z wymianą osocza i immunosupresją, również w nawrocie epizodu. W wytycznych zwrócono uwagę, że największe korzyści z terapii kaplacyzumabem można odnotować w przypadku podania leku w początkowym etapie leczenia. Wytyczne również wskazują, że należy rozważyć podanie leku jeszcze przed uzyskaniem wyników testu na aktywność ADAMTS13 w osoczu (ISTH 2020, ERBP/ISTH 2020). Wytyczne brytyjskie BSH 2023 opisują zastosowanie kaplacyzumabu u chorych o masie ciała <40 kg w dawce 5 mg/dzień.

W badaniu rejestracyjnym HERCULES wykazano istotnie statystyczną przewagę kaplacyzumabu (grupa KPL+SoC) nad placebo (PLC+SoC), w zakresie I-rzędowego punktu końcowego, jakim była odpowiedź na leczenie (zdefiniowana jako normalizacja liczby płytek krwi [$\geq 150\ 000/\text{mm}^3$], umożliwiającą zaprzestanie zabiegów PEX przez 5 kolejnych dni).

W badaniu HERCULES odniesiono się do ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zdarzeń neurologicznych oraz ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy KPL+SoC i PLC+SoC.

W grupie KPL+SoC w porównaniu do SoC odnotowano istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia: AE związanych z krwawieniem, SAE ogółem (bez aTTP) i SAE związanych z krwawieniem. W grupie KPL+SoC istotnie statystycznie wyższe niż w grupie PLC+SoC było ryzyko wystąpienia szczegółowych zdarzeń niepożądanych obejmujących: krwawienie z dziąseł, ból głowy oraz krwawienie z nosa. Występowanie tych zdarzeń ma związek z mechanizmem działania kaplacyzumabu (wiązanie się cząsteczki KPL z czynnikiem von Willebranda). Wszystkie z wymienionych powyżej szczegółowych zdarzeń niepożądanych ustąpiły, większość z nich bez konieczności interwencji (samoistnie). Stopień ciężkości tych zdarzeń oceniono jako łagodny lub umiarkowany u większości pacjentów.

Najczęściej występujące SAE w grupie KPL+SoC stanowiło krwawienie z nosa, raportowane u 4 pacjentów (6%), natomiast w grupie PLC+SoC najczęściej raportowane SAE stanowiła reakcja anafilaktyczna na transfuzję (3 pacjentów, 4%). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą badaną i kontrolną w zakresie występowania poszczególnych SAE. W badaniu nie odnotowano zależności pomiędzy czasem wystąpienia krwawienia, a czasem ekspozycji na KPL.

W badaniu badaniu POST-HERCULES - poziom stężenia markerów uszkodzenia narządów raportowano dla wszystkich pacjentów, bez względu na otrzymane leczenie (nie podzielono pacjentów na leczonych KPL+SoC vs wyłącznie SoC). Stąd nie było możliwe przeprowadzenie ekstrakcji, analizy i wnioskowania dla tego

punktu końcowego dla KPL; odstąpiono zatem od ekstrakcji tych punktów końcowych.

Profil bezpieczeństwa KPL był spójny także w badaniu POST-HERCULES. Nie pojawiły się żadne nowe obawy dotyczące bezpieczeństwa KPL po jego ponownym zastosowaniu, a większość zdarzeń niepożądanych związanych z krwawieniami nie była poważna.

W badanie TITAN nie stwierdzono zgonów w grupie KPL+SoC. Stwierdzono 2 zgony w grupie kontrolnej (5%). W grupie KPL+SoC stwierdzono jedno poważne zdarzenie zakrzepowo-zatorowe pod postacią zatoru tętnicy płucnej. Natomiast w grupie PLC+SoC odnotowano 2 przypadki ostrego zawału mięśnia sercowego i po jednym przypadku zatoru tętnicy płucnej, zakrzepicy żył głębokich, zakrzepicy żyłnej, udaru niedokrwinnego i udaru krwotocznego.

AE związane z leczeniem lub które mogą mieć związek z leczeniem (related or possibly related to the study drug) występowały częściej w grupie KPL+SoC niż w grupie PLC+SoC (57% vs 14%, RR 4,23 [1,78; 10,03], NNH=2 [1; 4]). Podobne obserwacje odnotowano w przypadku AE które mogą mieć związek z leczeniem (54% vs 8%, RR 6,70 [2,17; 20,65]; NNH = 2 [1; 3]). Również SAE związane z lekiem (drug-related) występowały częściej w grupie kaplacyzumabu (20% vs 0%, RR 15,83 [0,94; 267,28], NNH=5 [2; 16]).

Podsumowując, najczęściej występującymi (kategoria - bardzo często $\geq 1/10$) działaniami niepożądanymi podczas badań klinicznych TITAN i HERCULES były: krwawienie z nosa, ból głowy i krwawienie z dziąseł, pokrzywka, gorączka i zmęczenie. Najczęstszym ciężkim działaniem niepożądanym było krwawienie z nosa.

W rzeczywistej praktyce klinicznej bezpieczeństwo terapii kaplacyzumabem jest spójne z obserwowanym w badaniu klinicznym HERCULES. Najczęściej raportowano łagodne krwawienia, co jest też spójne z mechanizmem działania leku. W badaniach obserwacyjnych nie pojawiły się inne zdarzenia niepożądane nieodnotowane w badaniu rejestracyjnym.

W ramach przeanalizowanych badań efektywności rzeczywistej terapię kaplacyzumabem otrzymało ponad 2200 pacjentów z epizodem aTTP. Uzyskane wyniki potwierdzały efekty terapeutyczne obserwowane w ramach randomizowanego badania rejestracyjnego III fazy HERCULES.

Wnioskodawca uwzględnił również w analizie wyniki 11 publikacji zawierających 17 opisów przypadków, spośród których 7 dotyczyło pacjentów z oporną aTTP, w których leczenie KPL rozpoczęto późno.

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa KPL w terapii dzieci i młodzieży dostępne są wyłącznie jako opisy pojedynczych przypadków. Należy mieć na uwadze, że aTTP w populacji osób poniżej 18 r.ż. występuje bardzo rzadko. We wszystkich odnalezionych przypadkach dodanie KPL do terapii standardowej, którą stanowiły zabiegi PEX i immunosupresja, przyczyniło się

do uzyskania szybkiej normalizacji liczby płytek krwi i poprawy stanu zdrowia pacjentów. Dodatkowo w jednym retrospektywnym badaniu obserwacyjnym Dutt 2020 wśród 85 pacjentów z aTTP leczonych KPL+SoC 4 chorych stanowiły osoby w wieku <18 lat (zakres 3-17 lat). Wyniki skuteczności KPL+SoC wśród osób <18 lat były porównywalne z wynikami uzyskanymi w populacji ogólnej, a u żadnego pacjenta nie wystąpiły zdarzenia niepożądane.

Rytuksymab aktualnie jest refundowany jest w Polsce we wskazaniu TTP w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowej.

Ponadto w odniesieniu do technologii nielekowych w ramach leczenia szpitalnego w Polsce ze środków publicznych finansowany jest także zabieg plazmaferezy leczniczej (kod świadczenia: 5.53.01.0000938).

Z danych uzyskanych od NFZ wynika, iż w latach 2014 – 2023 liczba pacjentów z rozpoznaniem M31.1 wg kodu ICD10 oraz jednocześnie sprawozdanym świadczeniem plazmaferezy wahała się między 12 a 23 pacjentami. Liczba pacjentów z dodatkową refundacją leku w ramach RDTL wyniosła odpowiednio 1, 4 oraz 6 pacjentów w latach 2021 – 2023.

Problem ekonomiczny

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA) oraz analizy kosztów-efektywności (CEA), w których jako komparator uwzględniono terapię standardową (SoC) obejmującą leczenie przetoczeniami osocza (PEX, plazmafereza) i leczenie immunosupresyjne (kortykosteroidy). Wnioskodawca nie uwzględnił w analizie rytuksymabu.

Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika (NFZ) oraz wspólnej. Nie przedstawiono wyników analiz z perspektywy społecznej.

Zgodnie ze scenariuszem podstawowym współczynnik ICUR z perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS wyniósł ██████████ zł/QALY, wartość ta znajduje się poniżej aktualnego progu opłacalności (190 380 zł/QALY).

Zaproponowano utworzenie nowej grupy limitowej dla wnioskowanej technologii.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na silne zróżnicowanie wyników względem zakresu wartości określających skuteczność technologii wnioskowanej i komparatora.

W ramach wariantu bez RSS nie uwzględniono kontynuacji leczenia w przypadku utrzymywania się poziomu aktywności ADAMTS13 <20% po etapie drugim i w przypadku braku osiągnięcia wyniku oznaczenia aktywności ADAMTS13 wynoszącego $\geq 30\%$ w trakcie monitorowania trzeciego etapu – w przypadku pacjentów wymagających większej liczby dawek niż zaproponowany limit fiolek finansowanych przez wnioskodawcę koszt technologii jest niedoszacowany.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki z RSS

Prognozowany wzrost wydatków całkowitych związany z finansowaniem terapii KPL+SoC w populacji docelowej analizy, w przypadku uwzględnienia RSS wyniesie [redacted] zł w 1. roku oraz [redacted] zł w 2. roku horyzontu czasowego analizy.

Wyniki bez RSS

Prognozowany wzrost wydatków całkowitych związany z finansowaniem terapii KPL+SoC w populacji docelowej analizy, w przypadku braku uwzględnienia RSS wyniesie 23,19 mln zł w 1. roku oraz 39,95 mln zł w 2. roku horyzontu czasowego analizy.

Główne argumenty decyzji:

- *korzyść kliniczna jaką przynosi terapia kaplacyzumabem w leczeniu aTTP;*
- *pozytywne rekomendacje towarzystw naukowych;*
- *brak oceny skuteczności kaplacyzumabu w odniesieniu do późnych nawrotów aTTP, co przekłada się na niepewność wnioskowania w długoterminowym zapobieganiu nawrotów. Wnioskodawca powinien zobowiązać się do zwrotu kosztów kolejnego leczenia w przypadku nawrotu choroby w ciągu 12 miesięcy.*

Uwagi Rady:

- *brakuje przekonujących danych naukowych dotyczących bezpośrednio populacji poniżej 18 r.ż.;*
- *Rada jest zdania, że można rozpocząć leczenie przed uzyskaniem informacji o stężeniu przeciwciał i inhibitora ADAMTS13.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.34.2024 „Wniosek o objęcie refundacją leku Cablivi (kaplacyzumab) w ramach programu lekowego: Leczenie pacjentów z immunologiczną zakrzepową plamicą małopłytkową (ICD-10: M31.1)”; data ukończenia 11.07.2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Sanofi Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2022r., 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 (Dz. 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 (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Sanofi Sp. z o.o.